Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN VON GERINNUNGSFAKTOREN BEI HÄMORRHAGISCHEN DIATHESEN UND KRANKHEITEN MIT MANIFESTEN BLUTUNGEN DES KINDESALTERS

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rainer Kraus

aus Weiden

Würzburg 1966

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0032

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Ströder

UNTERSUCHUNGEN ÜBER VERÄNDERUNGEN VON GERINNUNGSFAKTOREN BEI HÄMORRHAGISCHEN DIATHESEN UND KRANKHEITEN MIT MANIFESTEN BLUTUNGEN DES KINDESALTERS

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rainer Kraus

aus Weiden

Würzburg 1966

Referent: Privatdozent Dr. med. H. Haupt

Korreferent: Professor Dr. med. J. Ströder

Tag der Promotion: 13. 2. 67

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Vorgehen 2

A. Untersuchungsgut 2

B. Untersuchungsmethodik 2

1. Gründe für die Erhebung des Gerinnungsstatus 2

2. Labormethoden 3

3. Normbereiche im Kindesalter 4

4. Statistische Methoden 6

III. Klinisches Erscheinungsbild und Ergebnisse der Laboruntersuchungen 8

A. Zusammenstellung der untersuchten Blutungsübel 8

B. Einzeldarstellung bestimmter Blutungsübel 9

1. Störungen im Gefäßbereich 9

a) Anaphylaktoide Purpura 9

b) Purpura necrotica 18

c) Toxische Gefäßschädigung 18

d) Purpura pigmentosa progressiva 19

2. Koagulopathien 19

a) Hämophilie A 20

b) Hämophilie B 25

c) Hämophilieartige Erkrankung eines Mädchens 27

d) Faktor X-(Stuart-Prower-Faktor) Mangel 31

e) Afibrinogenämie 37

Seite

3. Thrombozytäre Störungen 38

a) Thrombozytopenien 38

Chronisch rezidivierende Thrombozytopenie 38

Akute, parainfektiöse Thrombozytopenie 42

Akute unreifzellige Leukosen 46

Panmyelopathie 50

b) Störungen der Plättchenfunktion 51

v. Willebrand Jürgens Syndrom 51

Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli 52

C. Über Beziehungen zwischen Blutungsursache und Blutungsmanifestation 54

IV. Diskussion der aufgeführten hämorrhagischen Diathesen hinsichtlich der Gerinnungsverhältnisse 55

V. Zusammenfassung 62

Literatur 63

EINLEITUNG

Seit dem Jahre 1955 werden an der Würzburger Universitätskinderklinik differenziertere Laboruntersuchungen durchgeführt, um Veränderungen innerhalb des Gerinnungssystems festzustellen. Besonders häufig erfolgten diese bei klinisch manifesten Blutungen. Deren Ursachen innerhalb des Blutstillungs- und Gerinnungsmechanismus sollen in dieser Arbeit über einen Zeitraum von zehn Jahren zusammengestellt werden. Dabei werden die einzelnen Blutungsformen zu Störungen vorwiegend im Gefäßbereich, der Koagulation und der Thrombozyten zusammengefaßt. Erkrankungen dieser einzelnen Bereiche werden auf Veränderungen von Gerinnungsfaktoren hin untersucht und wenn sie regelmäßig vorhanden sind, deren Ausmaß statistisch bestimmt. Daneben wird besonderer Wert auf Zusammenhänge zwischen dieser Blutungsursache und der Blutungslokalisation gelegt. Dazu wird bei einigen Erkrankungen die Häufigkeit einzelner Blutungslokalisationen bestimmt. Weiterhin soll die Verteilung der Blutungsübel nach angeborenen und erworbenen Störungen hinsichtlich des Alters und des Geschlechtes untersucht werden. Schließlich soll auch der Frage nachgegangen werden, ob einer umschriebenen Blutungslokalisation bestimmte Veränderungen des Gerinnungssystems zugrunde liegen.

VORGEHEN

A. UNTERSUCHUNGSGUT

An Hand der Unterlagen aus den Jahren 1955 bis Mitte 1965 wurden alle jene verwertbaren Krankengeschichten von Patienten der dritten vollendeten Lebenswoche bis zum vierzehnten Lebensjahr zusammengestellt, bei denen eine manifeste Blutung zu einer Gerinnungsuntersuchung führte mit Ausnahme jener, deren Blutung mit einer Infektions- oder rein traumatischen Erkrankung einherging. Diese wurden in einer eigenen Dissertationsarbeit im Jahre 1965 untersucht. Außerdem wurden Erkrankungen der Leber und Vergiftungen, besonders durch Pilze, ausgeschlossen, da Gerinnungsveränderungen bei diesen bereits in Arbeiten von J. STRÖDER, H. HAUPT und E. HILTNER an Hand des Krankengutes untersucht worden sind.

B. UNTERSUCHUNGSMETHODIK

1. Gründe für die Erhebung des Gerinnungsstatus

Der Gerinnungsstatus war seinerzeit bei manifesten Blutungen der Haut und Schleimhäute erhoben worden,

a) aus diagnostischen Gründen zur Abgrenzung von Störungen der Gefäße, der Koagulation und der Thrombozyten
b) aus Kontrollgründen
c) zur Überprüfung einer Medikation
d) aus wissenschaftlichen Gründen.

Es handelte sich um ein unausgesuchtes Krankengut, welches sich über einen größeren Zeitraum erstreckte und nicht nach gezielten gerinnungsphysiologischen Gesichtspunkten ausgewählt wurde. Deshalb werden sich vom statistischen Standpunkt aus keine Einwände bei Rückschlüssen auf die Gesamtheit jedes Kollektivs einzelner Genesen erheben lassen.

Eine gewisse Schwerpunktsverschiebung zu massiveren Blutungen und schwereren Erkrankungen des Blutstillungs- und Gerinnungsmechanismus ist sicher vorhanden, da sie oft die ausschlaggebende Ursache für einen stationären Klinikaufenthalt waren. Dort wurden zunächst allgemeine Suchteste angestellt und bei deren pathologischen Ausfall methodisch nach Veränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren geforscht. Sämtliche Befunde wurden in ein Schema eingetragen, welches in übersichtlicher Form Veränderungen und deren Beziehungen zum Blutstillungs- und Gerinnungsmechanismus erkennen läßt.

2. Labormethoden

Heparintoleranzzeit nach Jürgens
Rekalzifizierungszeit nach Howell
Quick-Wert nach Marbet und Winterstein
Prothrombin nach Marbet und Winterstein
Faktor V nach Marbet und Winterstein
Faktor VII nach Marbet und Winterstein
Faktor VIII nach Marbet und Winterstein
Faktor IX nach Marbet und Winterstein
Stuart-Prower-Faktor nach Marbet und Winterstein
Thrombozytenbestimmung mit Procainlösung
Fibrinogen nach Haupt

Antithrombin II nach Marbet und Winterstein
PTA nach Marbet und Winterstein

Da die Methode und damit der Normalwert des Prothrombinkonsumptionstestes während des untersuchten Zeitabschnittes geändert wurde, ließ er sich nicht statistisch auswerten.

Die Befunde der Blutungs- und Gerinnungszeit wurden nur als allgemeine Hinweise ausgewertet.

3. Normbereiche der Gerinnungsfaktoren im Kindesalter

Während der Neugeborenenperiode liegen besondere Gerinnungsverhältnisse vor. Erkrankungen mit manifesten Blutungen zeigen ein eigenes klinisches Bild und können mit denen späterer Lebensalter nicht gleichgestellt werden. Deshalb wurden sie nicht für diese Auswertung herangezogen (HAUPT, BESEKE und ZIMMERMANN, KÜNZER, STRÖDER).

Nach diesem Zeitabschnitt steigen die physiologischen Gerinnungsaktivitäten kontinuierlich bis zum Erwachsenen-Normbereich an (KÜNZER, VEST und MEYER). Um nicht niedrige, aber altersentsprechende Werte in den pathologischen Bereich der Erwachsenen einzuordnen, wurden für die Zeit vom Beginn der dritten Lebenswoche bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres vereinfachend die bei Normalkontrollen ermittelten unteren Grenzwerte des frühen Säuglingsalters eingesetzt und damit folgende Aktivitäten der Faktoren als untere Grenze des Normbereiches angenommen:

Für den

Quickwert	45 %
Prothrombin	40 %
Faktor V	50 %
Faktor VII	40 %

Vom vollendeten ersten bis zum vierzehnten Lebensjahr gelten als Normalbereich für

Heparintoleranzzeit	2'	15''	- 3'	15''
Rekalzifizierungszeit		90''	-	120''
Quick-Wert	80		-	120 %
Prothrombin	80		-	120 %
Faktor VII Komplex	80		-	120 %
Stuart-Prower-Faktor	80		-	120 %
Faktor V	80		-	120 %
Faktor VIII	80		-	120 %
Faktor IX	80		-	120 %
PTA	80		-	120 %

Dieser Bereich wurde um den Grenzbereich von 10 % erweitert, so daß die Werte unter 70 % als pathologisch vermindert angesehen werden können.

Normbereich von

Fibrinogen:	200 - 400 mg %
Antithrombin II	20 - 32 sec.
Thrombozytenzahl:	150 000 - 350 000/mm^3

4. Statistische Methoden

Die Gerinnungsbefunde der Patienten wurden je nach Krankheitsbild in Tabellen zusammengestellt. Beim Vorliegen mehrerer Untersuchungen eines Patienten wurde ein Mittelwert errechnet, um Zufälligkeitsbefunde und Laborfehler nach Möglichkeit auszuschalten. Aus dieser Zusammenstellung der einzelnen Gerinnungsfaktoren aller Patienten eines Krankheitsbildes wurde der jeweilige Mittelwert berechnet. Lag dieser außerhalb des Normbereiches und ließ der optische Eindruck der graphischen Darstellung in der Verteilung der Einzelwerte eine Gesamtaktivitätsminderung erwarten, wurde die rechnerische Bestätigung mittels einer objektiven Prüfung angestellt. Dazu diente das X^2-Verfahren nach Pearson, da dessen Formel auch bei kleinsten Patientenzahlen Gültigkeit behält. Danach soll beurteilt werden, ob die Differenz der relativen Häufigkeit der Aktivitätsminderung eines Gerinnungsfaktors zu einer Vergleichsgruppe gesunder Kinder signifikant ist. X^2 ist definiert als die Summe der Abweichungsquadrate dividiert durch den Erwartungswert für jede Klasse (H. CRAMER).

Abb. 1 X^2-Verfahren nach Pearson

	pathologisch	nicht pathologisch	
Patienten	a	b	$a+b=n_1$
normale Kinder	c	d	$c+d=n_2$
	$a+c=n_3$	$b+d=n_4$	n

$$\chi^2 = \frac{n \cdot (a \cdot d - c \cdot b)^2}{n_1 \cdot n_2 \cdot n_3 \cdot n_4}$$

Abb. 2

Sicherheitsstufen der Verteilung von χ^2 für den Freiheitsgrad 1

	Statistische Sicherheit			
$1-\alpha$	95 %	99 %	99,73 % (3-Sigma-Äquivalent)	99,9 %
	Warngrenze	Sicherungsgrenze		
α	5 %	1 %	0,27 %	0,1 %
p	0,05	0,01	0,003	0,001
χ^2	3,841	6,635	9,000	10,827

Zusammengestellt in Anlehnung an Koller S. und Fisher and Yates.
Als Sicherungsgrenze wurde für diese Arbeit die 0,27%-Grenze (3 Sigma-Äquivalent) gewählt. Fällt χ^2 größer als 9,00 aus, so ist damit diese Grenze überschritten und die Differenz zwischen den beiden Stichproben wird als statistisch gesichert angesehen.

III. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND ERGEBNISSE DER LABORATORIUMSUNTERSUCHUNGEN

A. ZUSAMMENSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN BLUTUNGSÜBEL

In der Tabelle 1 wurden die untersuchten Fälle nach übergeordneten Gesichtspunkten zusammengestellt und die jeweilige Anzahl entsprechend dem Alter der Patienten aus den oben erwähnten Gründen in zwei getrennte Gruppen eingetragen. Anschließend werden in dieser Reihenfolge die erhobenen Befunde dargelegt.

Tabelle 1:

		3. Lebenswoche bis 1. Lebensjahr	vollendetes 1.-14. Lebensjahr
1)	Störungen im Gefäßbereich		
	Anaphylaktoide Purpura	5	46
	Purpura necrotica	-	4
	Toxische Gefäßschädigung	-	1
	Purpura pigmentosa progressiva	-	1
2)	Koagulopathien		
	Hämophilie A	1	14
	Hämophilie B	-	3
	Hämophilieartige Erkrankung	-	1
	Faktor X - Mangel	-	4
	Afibrinogenämie	-	1

		3. Lebenswoche bis 1. Lebensjahr	Vollendetes 1.-14. Lebensj.
3)	Thrombozytäre Störungen		
a)	Thrombozytopenien		
	Chronisch rezidivierende Thrombozytopenie	2	27
	Akute parainfektiöse Thrombozytopenie	1	19
	Thrombozytopenie bei Leukosen	3	31
	Fragliche Panmyelopathie	-	1
b)	Störungen der Plättchenfunktion		
	v. Willebrand Jürgens Syndrom	-	1
	Thrombasthenie Glanzmann-Naegeli	-	1

B. EINZELDARSTELLUNG BESTIMMTER BLUTUNGSÜBEL

1. Störungen im Gefäßbereich

a) Anaphylaktoide Purpura
(Purpura Schoenlein - Henoch - Glanzmann)

Begleiterkrankungen

In der weitaus überwiegenden Zahl aller 51 untersuchten Fälle von der 3. Lebenswoche bis zum 14. Lebensjahr bestand eine akute oder chronische Tonsillitis bzw. ein Infekt der oberen Luftwege oder war den Hauterscheinungen kurz vorausgegangen. Vereinzelt fand sich eine Bronchitis, eine Otitis media, Lymphadenitis colli und Sinusitis. Gelegentlich wurde über Gelenkschmerzen geklagt und ganz selten Beschwerden von seiten des Magen-Darmbereiches angegeben. Nur in einem

Falle wurde im Anschluß eine Glomerulonephritis gefunden, und in vier Fällen waren keine Begleiterkrankungen beobachtet worden. Leber und Milz wurden fast nie vergrößert gefunden.

Blutungsart

Im Vordergrund standen die Haut- und Schleimhautblutungen, welche häufig mit urtikariellen, makulopapulösen Efflores-zenzen einhergingen. Diese Blutungen waren fast immer petechial stecknadelkopf- bis linsengroß und symmetrisch angeordnet.

Blutungslokalisation

Diese wurde in Abb. 3 zusammengestellt. Bevorzugt waren die Beine (95 %) und Arme (51 %), besonders deren Streckseiten und Gelenkbereiche. Dann folgten Nates (24 %), Stamm und Gesicht. Von den Schleimhautblutungen war die Mundschleimhaut (15 %) am häufigsten betroffen, dann folgten in vier Fällen Nasenbluten, in zwei Fällen Darmbluten und nur einmal wurde eine Hämaturie beobachtet.

Die graphische Darstellung der Abb. 3 zeigt deutlich, daß die Häufigkeit der Blutungen mit dem Ort des höheren orthostatischen Druckes, den abhängigen Partien des Körpers, zunimmt. Dies ergibt sich auch aus dem häufig gleichzeitigen Vorkommen von Blutungen der oberen und unteren Extremitäten in 40 % und der Beine und Nates in 22 % der Fälle.

Abb. 3

Blutungslokalisation bei anaphylaktoider Purpura (51 Fälle) und Purpura necrotica (4 Fälle)

		Anzahl	
Äußere Haut:			
a)	Gesicht	5	9 %
b)	Stamm	7	13 %
c)	Nates	13	24 %
d)	Arme	28	51 %
e)	Beine	52	94 %
Schleimhautblutungen:			
a)	Mundschleimhaut	8	15 %
b)	Nasenbluten	4	7 %
c)	Darmbluten	2	4 %
d)	Hämaturie	1	1 %
Häufige Kombinationen:			
a)	Obere und untere Extremitäten	22	40 %
b)	Beine und Nates	12	22 %

Geschlecht, Alter und Häufigkeit

Bei den von 1956 an bekannt gewordenen 51 Fällen war bei einem Verhältnis von männlich zu weiblich wie 25 zu 26 ein etwa gleiches Vorkommen festzustellen.

Das Durchschnittsalter lag für Kinder bis zum 14. Lebensjahr bei 6 Jahren. Die Verteilung auf die einzelnen Lebensjahre ergab, daß vom Säuglingsalter bis zum 9. Lebensjahr die Häufigkeit mit Schwankungen gleichblieb und dann abnahm.

An der Universitätskinderklinik Würzburg wurden pro Jahr rund sechs Fälle bekannt.

Gerinnungsbefunde

Von der 3. Lebenswoche bis zum 1. Lebensjahr:
Von fünf Patienten im Säuglingsalter war bei einem eindeutig der Stuart-Prower-Faktor vermindert und bei einem anderen neben einer starken Erhöhung des Antithrombins II, dem Heparinantithrombin, eine leichte Erhöhung des Fibrinogens festgestellt worden. Sonst lagen die Befunde einschließlich der Thrombozyten im Normbereich.

Vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

In diesem Altersbereich entsprachen bei der anaphylaktoiden Purpura, wie die Abb. 4 zeigt, die Blutungs- und Gerinnungszeit durchaus der Norm. Nur in wenigen Fällen war eine geringe Verlängerung der Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit festzustellen. Auch der Quickwert war selten unter dem Grenzwert von 70 % Aktivität gelegen. Von den Einzelfaktoren, Tabelle 2, dagegen lag der Stuart-Prower-Faktor mit einem Mittelwert von 66 % Aktivität außerhalb des Grenzbereiches. Die statistische Auswertung ergab für $X^2 = 10,8$ einen signifikant verschiedenen Wert, und somit kann diese Aktivitätsminderung bei diesem Krankheitsbild als pathologisch gesichert angesehen werden. Die ebenfalls leber- und vitamin K-abhängigen Faktoren Prothrombin, Faktor VII - Komplex und der zu einem Teil abhängige Faktor IX waren in rund einem Drittel der Fälle, der leberunspezifische Faktor V dagegen selten vermindert. Das Fibrinogen wurde in vielen Fällen vermehrt gefunden. Der

Abb. 4

Anaphylaktoide Purpura (•)
Purpura necrotica (+)
Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

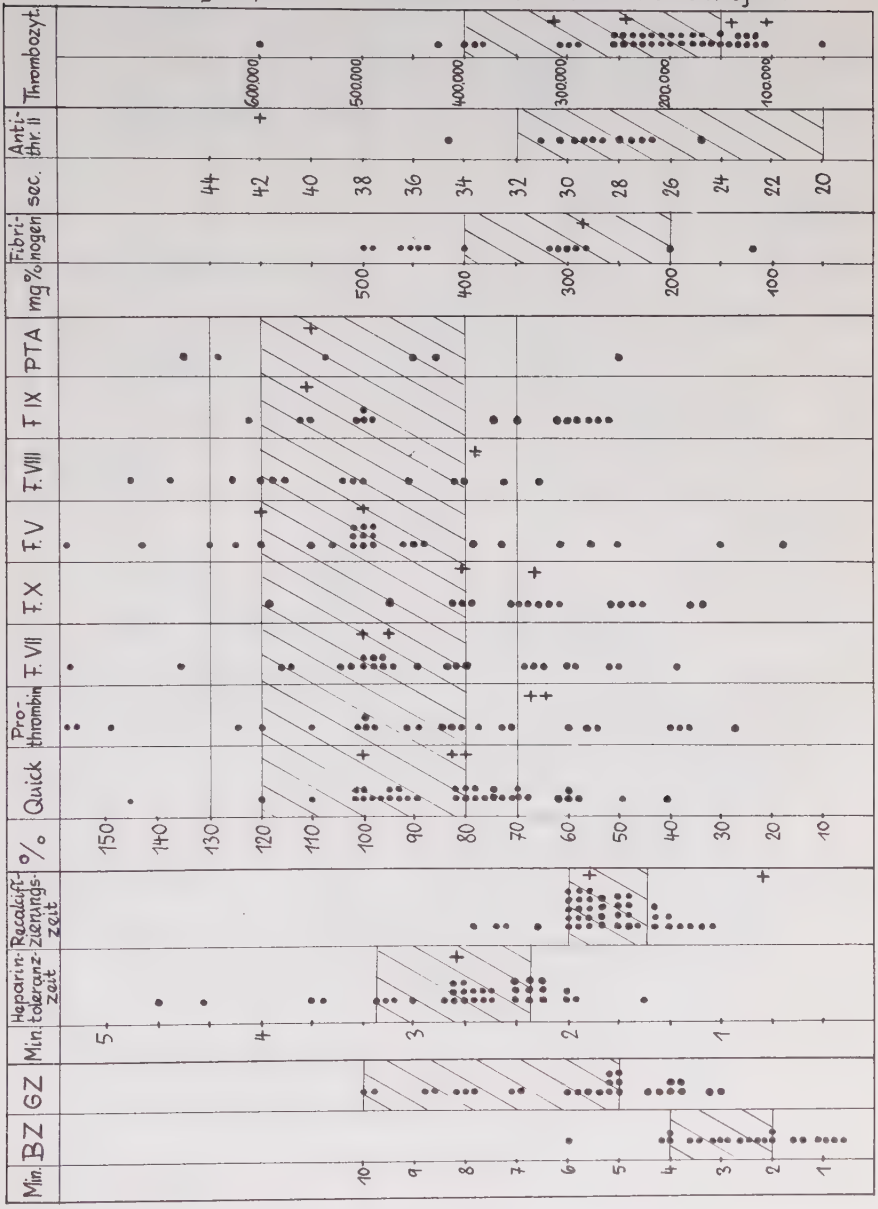


Tabelle 2

Anaphylaktoide Purpura und Purpura necrotica

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. - 14. Lebensjahr

	Quick	Prothrombin	F. VII-K.	F. X
Mittelwert	83 %	89 %	93 %	66 %
n	38	27	27	19
über 70 %	30	18	19	7
unter 70 %	8	9	8	12
x^2	2,03	4,40	3,78	10,77
p	0,2	0,05	0,1	0,003

	F. V	F. IX		Fibrinogen
Mittelwert	94 %	84 %		350 mg%
n	28	16		15
über 70 %	23	10	über 400 mg %	6
unter 70 %	5	6	unter 400 mg %	9
x^2	2,00	4,44		4,65
p	0,2	0,05		0,05

Der Faktor X ist signifikant vermindert. Die ebenfalls leberabhängigen Faktoren Prothrombin, VII und IX sind in je rund der Hälfte der Fälle erniedrigt. Von den leberunspezifischen Faktoren ist der Faktor V selten betroffen und das Fibrinogen sogar öfters erhöht .

leberunabhängige Faktor VIII lag fast immer im Normbereich. Das Antithrombin II war nur in einem Fall von zwölf Untersuchungen geringfügig erhöht. Die Zahl der Thrombozyten lag zwar meist im Bereich der Norm, doch wurden sie in einigen Fällen leicht vermindert gefunden. Der Rumpel-Leede-Versuch war in den meisten Fällen negativ, in wenigen Fällen schwach positiv.

Zwei Krankengeschichten

Im folgenden sollen zwei Fälle geschildert werden, bei denen jeweils ein vollständiger Gerinnungsstatus der Einzelfaktoren vorlag, der kennzeichnend für das Krankheitsbild der anaphylaktoiden Purpura ist.

R.M. 6jähriges Mädchen

Anamnestisch traten eine Woche nach einer Angina Hautblutungen an beiden Unterschenkeln und abends Schmerzen in den Knien auf. Bei der Aufnahme waren neben einer Angina lacunaris zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsgroße bräunlich-rote, makulöse Effloreszenzen an den Streckseiten der unteren, weniger der oberen Extremitäten und an den Nates vorhanden. Leber und Milz waren nicht vergrößert, die Leberfunktionsproben fielen normal aus.

Der Gerinnungsstatus wurde in Abb. 5 zusammengestellt. Er zeigt die Aktivitätsminderung der zugleich vitamin-K- und leberabhängigen Faktoren, sowie die Fibrinogenerhöhung. Von zwölf Antithrombin II-Bestimmungen war nur bei dieser Patientin eine

Abb. 5 R.M. ♀ 6Jahre

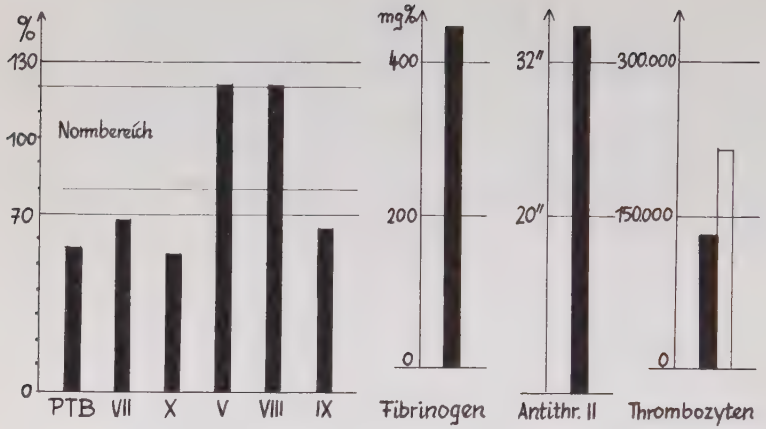
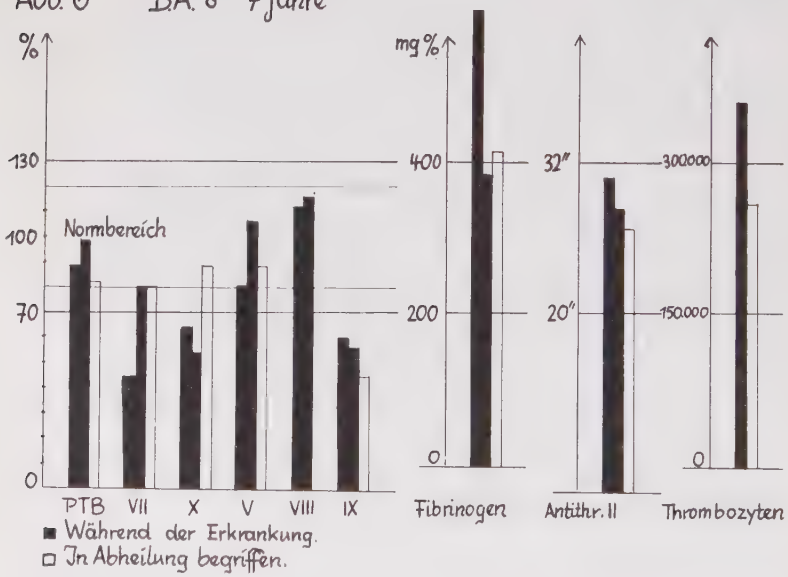


Abb. 6 B.A. ♂ 7Jahre



Die Abb. 5 und 6 zeigen an Hand der Gerinnungsbefunde von zwei Patienten die häufige Aktivitätsminderung der leberabhängigen Faktoren Prothrombin, VII, X und IX bei der anaphylaktoiden Purpura. Die leberunspezifischen Faktoren V, VIII und Fibrinogen sind davon nicht betroffen.

leichte Erhöhung festzustellen. Eine anfängliche Verminderung der Thrombozyten auf 130 000 normalisierte sich bereits nach vier Tagen auf 217 000.

B.A. 7jähriger Junge

Die Erkrankung begann mit Leibschmerzen und Erbrechen. Eine Woche später traten punktförmige bis linsengroße, etwas erhabene Blutungen an beiden Beinen einschließlich der Glutealregion auf. An den Armen waren die gleichen Effloreszenzen kleiner, weniger stark ausgeprägt und vorwiegend an den Streckseiten der Unterarme lokalisiert. An beiden Fuß- und Handrücken bestanden leichte Ödeme. Die Tonsillen waren chronisch entzündlich verändert. Im weiteren Verlauf des Klinikaufenthaltes kam es zu erneuten Schüben, wobei dieses Mal die Blutungen aber nur an den Streckseiten der unteren Extremitäten beobachtet wurden.

Die Laborwerte von drei Gerinnungsuntersuchungen, die beim Auftreten der Effloreszenzen fünf Tage später und beim langsamen Abklingen zwischen erneuten leichten Schüben angestellt wurden, zeigt die Abb. 6. Bei normaler Heparintoleranz- und Rekalzifierungszeit, sowie einem Quick-Wert von 100 %, blieb das Prothrombin im Normbereich (88 %; 98 %). Der anfangs erniedrigte Faktor VII-Komplex normalisierte sich (45 %; 80%). Der Faktor X blieb erniedrigt (64 %; 54 %). Die Faktoren V (80 %; 105 %) und VIII (113 %; 115 %) blieben normal, während Faktor IX gleichmäßig vermindert blieb (60 %; 58 %). Das anfangs erhöhte Fibrinogen sank ab (600 mg %, 375 mg %). Nach einer Woche lagen bis auf den anhaltend erniedrigten Faktor IX (44 %) und den leicht erhöhten Fibrinogenwert (420 mg %) die üb-

rigen Gerinnungsaktivitäten wieder im Normbereich. Antithrombin II (30, 9"; 28, 8"; 27, 0") und die Thrombozytenzahl (362 000; 260 000) zeigten während des Erkrankungsverlaufs normale Werte.

b) Purpura necrotica (Sheldon)

Diese Erkrankung wurde in dem untersuchten Zeitraum bei vier Jungen zwischen dem 1. bis 5. Lebensjahr beobachtet. Die Begleiterkrankungen und die Blutungslokalisation entsprachen denen der anaphylaktoiden Purpura.

In zwei untersuchten Fällen war das Prothrombin leicht erniedrigt, ebenso der Faktor X in einem von zwei Fällen. Das Antithrombin II war in einem untersuchten Fall erhöht und in zwei von vier Fällen die Thrombozytenzahl leicht vermindert.

c) Toxische Gefäßschädigung mit einem für anaphylaktoide Purpura atypischen Bild

Bei einem zweijährigen Jungen traten während eines Infektes mit Sinusbronchitis und Fieberkrampf petechiale Hautblutungen in den Axillarfalten, an Rücken und Brust auf. Dabei war anfangs der Rumpe-Leede-Versuch stark positiv, die Rekalzifizierungszeit verlängert, der Faktor IX stark vermindert und das Fibrinogen erhöht. Die übrigen Gerinnungsfaktoren einschließlich der Thrombozyten waren normal.

d) Purpura pigmentosa progressiva (Schamberg)

Der Verlauf dieser Erkrankung wurde bei einem Jungen zwei Jahre lang verfolgt. Die Mittelwerte der Einzelfaktoren ergaben für Prothrombin (64 %) und Faktor IX (57 %) eine leichte Verminderung, wobei die Werte dieser beiden Faktoren bei fünf zeitlich aufeinander folgenden Befunden zwischen 33 % und 100 % schwankten. Die übrigen Mittelwerte lagen im Normbereich. Die anfangs verminderten Thrombozyten stiegen bald wieder an. Der Prothrombinverbrauch war stets leicht bis stärker vermindert.

2. Koagulopathien

Bei diesen hämorrhagischen Diathesen ist vorwiegend der plasmatische Gerinnungsablauf gestört durch den Mangel an gerinnungsfördernden oder durch eine gesteigerte Bildung gerinnungshemmender Faktoren. Davon wurden von der ersten Form in dem untersuchten Zeitraum Erkrankungen an Hämophilie, Stuart-Prower-Defekt und Afibrinogenämie beobachtet.

Hämophilie

Unter diesem Begriff sind inzwischen mehrere Formen bekannt geworden, die alle auf einer Störung der Plasma-Thromboplastin-Bildung beruhen. Als erste die Hämophilie A, auch als die klassische bezeichnet; diese wird durch den Mangel an antihämophilem Globulin (Faktor VIII)hervorgerufen. Durch ihr gerinnungsphysiologisch andersartiges Verhalten läßt sich davon die Hämophilie B abtrennen. Weitere Formen, wie der Stuart-Prower-Defekt, auch als

Hämophilie C bezeichnet, werden meist mit eigenen Namen belegt, da eine einheitliche Nomenklatur nicht vorliegt.

a) Hämophilie A

Gerinnungsbefunde von der 3. Lebenswoche bis zum 1. Lebensjahr

Bei einem neun Monate alten Jungen fand sich ein normaler Quick-Wert. Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit waren verlängert. Bei stark pathologischem Prothrombinverbrauchstest ergab sich eine Verminderung des Faktors VIII auf 8 % und eine normale Aktivität des Faktors IX.

vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

Von 14 Kindern wurden die Mittelwerte der Gerinnungsbefunde, die sich teilweise aus jahrelanger Beobachtung ergaben oder aus Einzelwerten bestanden, in der Abb. 7 zusammengestellt.

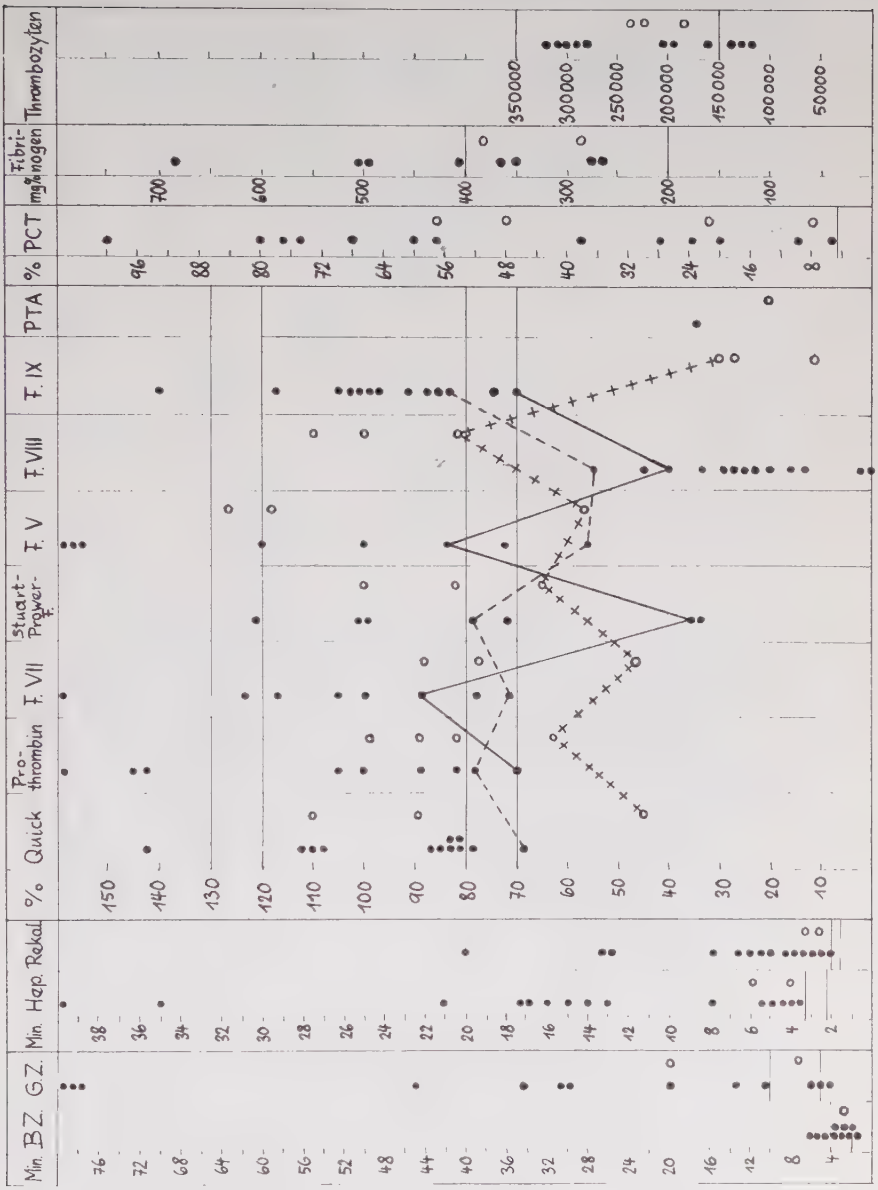
Von den Globalbestimmungen lagen die Blutungszeiten im Normbereich, während die Gerinnungszeit meist (diese kann bei Verwendung von Kapillarblut durch Gewebsthrombokinase-Beimengung normal sein) und die Heparintoleranz - sowie die Rekalzifizierungszeit durchwegs verlängert waren. Der Prothrombinkonsumptionstest zur Bestimmung der Thromboplastinaktivität war immer gestört. Der Quick-Wert zur Beurteilung der 1. Gerinnungsphase war bis auf einen gering verminderten Befund, bei dem gleichzeitig Prothrombin, Faktor VII-Komplex und Stuart-Prower-Faktor im Grenzbereich sowie Faktor V erniedrigt waren, erwartungsgemäß normal.

Abb. 7

Hämophilie A (•) und B (o)

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

Pat.: -----H.E. ——St.R. ++++ S.W.



Die Einzelfaktoren Prothrombin und Faktor VII-Komplex waren nie, dagegen der Stuart-Prower-Faktor in zwei und der Faktor V in einem Fall pathologisch erniedrigt. Der Faktor IX lag in einem Fall an der Grenze, eine PTA-Bestimmung im pathologischen Bereich. Das Fibrinogen war in einigen Fällen erhöht. In drei Fällen waren die Thrombozyten leicht erniedrigt. Die Mittelwerte des Faktors VIII ergaben eine große Streubreite von 0 - 54 % Aktivität. Teilt man diese in Schweregrade nach Jürgens und Beller ein, so ergibt sich folgende Tabelle 3.

Tabelle 3: Schweregrade der Hämophilie A

		Anzahl der Fälle
unter 1 %	schwere Hämophilie	1
1 - 5 %	mäßig schwere Hämophilie	1
5 - 15 %	milde Hämophilie	1
15 - 35 %	Subhämophilie	7
35 - 54 %		3

Aus dieser Aufstellung ergibt sich, daß die leichten Formen der Hämophilie bei weitem die schweren überwiegen. In drei Fällen lagen die Mittelwerte über dem Grenzwert der Subhämophilie mit 35 % Aktivität. Sucht man bei diesen Patienten die übrigen Mittelwerte der Gerinnungsfaktoren auf, so liegen diese bei zwei eingehend untersuchten Patienten weitgehend im Grenzbereich, bzw. sind pathologisch vermindert im Gegensatz zu den Befunden der übrigen Patienten. Wegen dieses auffälligen Befundes sollen die Krankengeschichten dieser beiden Patienten kurz dargestellt werden.

Der Junge H. E. wurde im Alter von 7 Jahren mit einer akuten Hirnblutung eingewiesen. Die Familienanamnese ergab keinen Anhalt für ein hereditäres Blutungsübel, außer daß eine Schwester der Mutter mit 45 Jahren bei hohem Blutdruck an einer

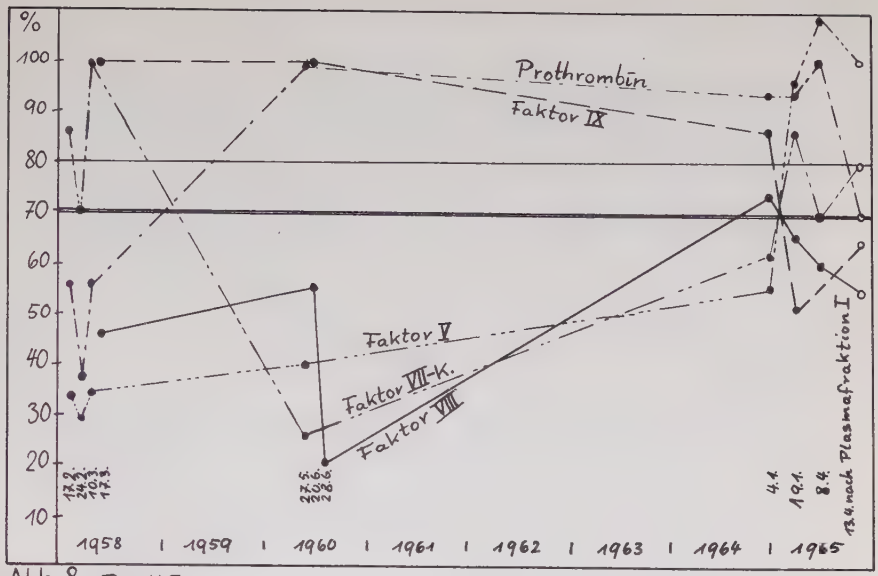


Abb. 8 Pat. H.E.

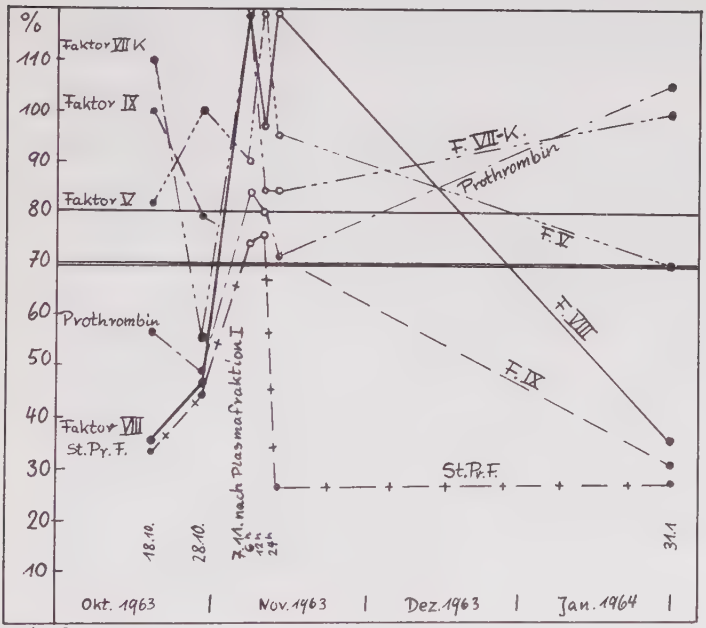


Abb. 9 Pat. St.R.

Die Abb. 8 und 9 zeigen die gleichzeitige Verminderung mehrerer Gerinnungsfaktoren über einen längeren Zeitabschnitt hin bei wahrscheinlich erworbenen Koagulopathien.

Hirnblutung verstorben war. Bei dem Jungen selbst waren keine besonderen Nachblutungen bei Bagatellverletzungen oder gehäuft blaue Flecken bekannt geworden, auch nicht in den folgenden Jahren. Die Einzelgerinnungsbefunde, in Abb. 8 dargestellt, zeigten verminderte Aktivitäten der Faktoren VIII, V und des Prothrombins. Bei einer Nachuntersuchung, zwei Jahre später, waren die Faktoren VIII, V und zusätzlich F. VII-Komplex vermindert, während das Prothrombin normal geworden war. Nach weiteren fünf Jahren zeigte sich eine zunehmende Besserung, wobei der Faktor VIII immer noch vermindert blieb, der Faktor VII-Komplex im Grenzbereich lag und der Faktor V normal geworden war. Dagegen war jetzt der Faktor IX vermindert. Der Stuart-Prower-Faktor lag im Normbereich. Bei diesen Untersuchungen war die Heparintoleranzzeit leicht verlängert und die Rekalzifizierungszeit an der oberen Grenze der Norm bis leicht verlängert gewesen. Die letzte Kontrolluntersuchung nach Plasmafraktion I ergab im wesentlichen unveränderte Werte.

Der 5 Jahre alte Junge St. R. wurde wegen einer im Laufe von drei Monaten zunehmenden, anfänglich blau verfärbten, schmerzlosen Schwellung im rechten Parotisbereich, aus der ungeronnenes Blut punktiert worden war, eingewiesen. Nach Traumen soll er leicht sehr große blaue Flecken bekommen haben. Familienanamnestisch sind keine Blutungsübel bekannt.

Der Gerinnungsstatus, dessen Verlauf in Abb. 9 dargestellt ist, ergab auch bei Kontrolle verminderte Aktivitäten des Faktors VIII, des Prothrombins und des Stuart-Prower-Faktors. Nach Verabreichung von Plasmafraktion I konnte eine vollständige Normalisierung des Gerinnungsstatus erzielt werden. Allerdings war der Faktor X nach 24 Stunden bereits wieder zum erniedrigten Ausgangspunkt zurückgekehrt. Bei einer Kontrolluntersuchung nach

drei Monaten waren die Faktoren VIII und Stuart-Prower-Faktor immer noch vermindert sowie zusätzlich der Faktor IX.

Die Befunde beider Fälle werden im Zusammenhang mit der Hämophilie B erörtert.

b) Hämophilie B

Mit dieser Störung der Vorphase kamen fünf Kinder während des untersuchten Zeitraumes zur Beobachtung. Bei allen war die Blutungsneigung bis spätestens zum zweiten Lebensjahr bekannt geworden. Klinisch war keine Unterscheidung zur Hämophilie A festzustellen. Nur in einem Fall war das Blutungsübel in der Familie bekannt. Während der Vater dieses Patienten eine normale Aktivität des Faktors IX aufwies, waren die der Mutter mit 45 % und die der Schwester mit 50 % erniedrigt.

Bei drei Patienten waren vergleichbare prozentuale Angaben vorhanden. Von diesen zeigten zwei die alleinige Aktivitätserniedrigung des Faktors IX mit Ausnahme eines erniedrigten PTA-Wertes. Der dritte Patient zeigte demgegenüber in noch ausgeprägterer Form als die bei der Hämophilie A besonders geschilderten Fälle eine gleichzeitige Verminderung mehrerer Gerinnungsfaktoren.

Dieser Junge S. W. litt seit der Säuglingszeit unter langdauernden Blutungen nach Verletzungen und Blutergüssen. Mit sechs Jahren wurde er wegen einer unstillbaren Blutung nach Zahnextraktion eingewiesen. Später folgten kaum zu

stillendes Nasenbluten und mehrfache Gelenksblutungen, die zu Gelenksveränderungen mit Einschränkung der Beweglichkeit führten.

Während der sechsjährigen Untersuchung waren die Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit immer verlängert, der Quick-Wert stets erniedrigt. Von den Einzelfaktoren war der Faktor VII-Komplex bei sieben Befunden stets erniedrigt. Prothrombin und besonders Faktor V waren häufiger erniedrigt als normal, so daß die Mittelwerte im pathologischen Bereich lagen. Der Faktor X, welcher beim letzten Befund erstmalig erhoben wurde, war ebenfalls vermindert. Nach den ersten Befunden,die teilweise ohne Prozentangabe erfolgten, war der Faktor IX normal gewesen, wurde aber später im Abstand von zwei Jahren gleich stark erniedrigt gefunden (7,5 %; 8 %). Der Faktor VIII, Fibrinogen und Thrombozyten lagen im Normbereich.

Diese gleichzeitige Verminderung mehrerer Gerinnungsfaktoren der Vorphase und der 1. Phase macht es wahrscheinlich, daß es sich in diesen drei Fällen nicht um angeborene, sondern um erworbene Koagulopathien handelt. Es besteht allerdings noch die Möglichkeit, daß bei einer angeborenen Hämophilie zusätzlich andere erworbene Aktivitätsminderungen hinzukommen. Für eine erworbene Koagulopathie sprechen die nur leichte Faktor VIII-Verminderung bei den fraglichen Fällen der Hämophilie A und die ersten Befunde des Faktors IX bei der Hämophilie B, die normal gefunden wurden. Außerdem war in keinem Falle ein Blutungsübel in der Verwandtschaft bekannt, und bei den fraglichen Fällen der Hämophilie A nur jeweils eine klinisch faßbare Blutung aufgetreten. Die Verminderung der leberabhängigen Faktoren könnte auf einen Leberschaden als einzig faßbares Symptom hinweisen, ohne daß sich aber weitere Anhaltspunkte ergeben hätten. Welche diagnostischen Schwierigkeiten sich ergeben können,

zeigt der zuerst angeführte Fall H.E. Die leichte Verminderung des Faktors VIII der letzten Befunde macht es fraglich, ob hier überhaupt von einer erworbenen Koagulopathie im Sinne einer "Hämophilie A" gesprochen werden darf.

Zu diesen Fällen muß sicher eine sehr seltene, interessante hämophilieartige Erkrankung eines Mädchens gezählt werden, die diagnostisch nicht völlig abgeklärt werden konnte und deshalb an Hand der Abb. 10 ausführlich besprochen werden soll.

c) Hämophilieartige Erkrankung eines Mädchens

Pat. I. G. geb. 23.3.1948 Arch. 1112

Anamnestisch wurden vor dem dritten Lebensjahr blaue Flecken nach leichtesten Traumen angegeben. Acht Tage vor Klinikeinweisung war es zu einer anhaltenden Zahnfleischblutung nach einem Sturz gekommen, die erst durch Bluttransfusionen zum Stehen kam. Blutungs-, Gerinnungs-, Prothrombinzeit, Retraktion und Thrombozytenzahl waren neben Leberfunktionsproben normal. Außer einer schweren Anämie fand sich vermehrtes Globulin α im Serum.

Zwei Monate später kam das Mädchen wegen einer stärkeren Blutung aus der Zunge und zahlreichen Hämatomen an den Extremitäten erneut zur Aufnahme. Bei normaler Blutungszeit und Thrombozytenzahl lag dieses Mal die Gerinnungszeit an der oberen Grenze der Norm, und die anfangs fehlende Retraktion war nach zehn Tagen nur noch verlängert. Leberfunktionsproben und Fibrinogen waren normal. Die Elektrophorese ergab

einen Mangel an Albumin bei entsprechendem Überschuß aller Globuline.

Kurz nach Entlassung kam es zur erneuten Aufnahme wegen starken Nasenblutens und geringer Zahnfleischblutung. Die Retraktionszeit war normal, doch wurden eine herabgesetzte Kapillarresistenz und ein quantitativer Mangel im Prothrombin-Thrombinmechanismus festgestellt.

Poliklinische Untersuchungen nach über einem Jahr ergaben eine stark verzögerte Retraktionszeit. Inzwischen sei es neben blauen Flecken zu Gelenkergüssen gekommen. Drei Jahre später ergab sich bei einem verminderten Quick-Wert eine Erniedrigung der Faktoren Prothrombin, VII-Komplex und V neben einem pathologischen Prothrombinverbrauch im Serum.

Nach knapp einem Jahr, nachdem es öfters zu Nasenbluten gekommen war, wurde das Mädchen wegen einer größeren subcutanen Blutung über dem Jochbein und einem Hämarthros des rechten Ellenbogengelenkes erneut eingewiesen. Bei verlängerter Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit ergaben Kontrollen einen verminderten Quick-Wert bei erniedrigtem Faktor VII-Komplex und einem pathologischen Ausfall des Prothrombinkonsumptionstestes, wobei der Faktor VIII mäßig schwer und der Faktor IX extrem erniedrigt waren. Eine Kontrolle nach vier Wochen zeigte eine mäßig schwere Erniedrigung der beiden Faktoren.

Die Familienanamnese ergab keinen Anhalt für Blutungsübel. Der Gerinnungsstatus der Mutter war völlig normal, beim Vater lag ein Faktor VIII-Mangel (53 %) vor.

Diese eindeutige Thromboplastinbildungsstörung im Sinne einer

Hämophilie A und B mit gleichzeitig vermindertem Faktor VII-Komplex bei einem Mädchen ist meines Wissens in der Weltliteratur noch nicht beschrieben worden. Daher wurde bei dem jetzt 17 Jahre alten Mädchen acht Jahre später eine Kontrolluntersuchung durchgeführt[1].

Seit dem letzten Befund neigt das Mädchen noch zu blauen Flecken. Die Periodenblutungen sind von normaler Stärke und Dauer bei sonst gutem Allgemeinbefinden.

Die Heparintoleranzzeit lag an der oberen Grenze der Norm bei normaler Rekalzifizierungszeit. Prothrombin und Faktor X lagen gerade noch im Grenzbereich, während die Faktoren VII-Komplex, V und VIII normal waren. Bei einem eindeutig pathologischen Prothrombinverbrauch war der Faktor IX (43 %) und PTA (44 %) deutlich erniedrigt. Fibrinogen, Antithrombin II und Thrombozytenzahl lagen im Normbereich.
Dieser Befund weist eindeutig auf eine leichte Hämophilie B bei einem Mädchen hin, zumal der frühere klinische Verlauf dem ganz entspricht.

Differentialdiagnostisch kämen für eine angeborene Hämophilie eine homozygote Form, eine blutende Konduktorin, ein Turner-Syndrom oder ein männlich chromosomales Geschlecht dieser Patientin in Frage, wofür sich aber kein Anhalt bot. Der PTA-Mangel, welcher bei beiden Geschlechtern vorkommt, konnte von dem Faktor IX-Mangel nicht getrennt werden. Da eine verstärkte Blutungsneigung nach Blut- oder Plasmafraktionen bei

---

1 Herrn Prof. Dr. Niggemeyer und Frau Dr. Friedrich-Breuninger danke ich für die Durchführung dieser Kontrolluntersuchung.

Abb. 10

Hämophilieartige Erkrankung eines Mädchens

Aufnahme	19.8.51 – 28.8.51	25.10.51. — 15.11.51			20.11.51 – 14.12.51			Poliklinik			12.8.57 – 27.9.57		Poliklinik
Datum	14.8.51	27.8.51	26.10.51	29.10.51	5.11.51	21.11.51	5.12.51	13.12.51	3.2.53	17.9.53	4.10.56	13.8.57	20.8.57	9.9.57	12.10.57	1.2.66
Blutungszeit	1' 15"	1'5"	1'20"	1'30"	1'15"	2'	2'30"		3'30"	3-4'	2'-3'	2' 5"				
Gerinnungszeit	7'30"	2'30"	3'30"	9'30"	9'	2'10"	2'30"		12'	4'	9'15"	8'				
Heparintol-Zeit														5'30"		3'15"
Rekalzifizi-Zeit														165"		115"
Quick-Wert										53%	60%	60%				
Prothrombin										49%	94%	100%				70%
Faktor VII-K.										60%	67%	69%				84%
Faktor V										52%	100%	100%				86%
Faktor X																70%
PCT							Mangel			23%	21%	14%	33%	33%	33%	13%
Faktor VIII												33%	35%	48%	100%	
Faktor IX												1%	3%	52%	43%	
PTA															44%	
Fibrinogen		250mg%													380mg%	
Antithrombin II															24,3"	
Thrombozyten	266.000		240.000		215.000	129.000		422.000			388.000				208.000	
Retraktionszeit	1h 20'		keine	ø	5h	2h 30'	2h		nicht nach 24h	stark verzögert	ø					
Rumpel-Leede				ø	+ nach 3'	+ nach 4'			+ nach 2'	ø						
Anamnese	Blaue Flecken bei leichtesten Traumen.										Blaue Hämat. Flecken Sickerbl. Gelenk-bei Verletzungen	Öfters Nasenbluten				Neigung zu blauen Flecken
Befund	Anhaltende Blutung aus dem Zahnfleisch.	Anhaltende Blutung aus d. Zunge. Zahlreiche Hämatom an d. Extrem. u. nach Blutentnahme.	Starkere Blutung aus Zahnfleisch		Starkes Nasenbluten Bluterbrechen Zahnfleischblutung			Einige blaue Flecken			Hämat. an dem re. Ellenbogengelenkes.	Subcut. gr. Blutung. Hämarthros des Beines				Norm. Manses
Alter	37. 4Mo.		37. 7Mo.			37. 8Mo.			47.	57.	87.		97. 4Mo.		97. 6Mo.	177.

Pat. J.G. ♀ geb. 23.3.1948 Gerinnungsbefunde und Krankheitsverlauf

der Patientin nicht beobachtet wurde, scheint eine Hemmkörperhämophilie nach Deutsch, bei der ein Inhibitor eine spezifische Aktivität gegen verschiedene Faktoren aufweisen kann, nicht vorzuliegen. Wahrscheinlich liegt auch hier eine erworbene Koagulopathie im Sinne einer Hämophilie B unbekannter Genese vor, ähnlich den vorher beschriebenen Fällen, bei denen gleichzeitig mehrere Faktoren vermindert waren.

d) Faktor X-(Stuart-Prower-Faktor)Mangel

Klinische Befunde

Dieser plasmatische Gerinnungsmangel wurde in 4 Fällen beobachtet, ohne daß er durch eine andere Erkrankung hätte erklärt werden können. Die Leberfunktionsproben gaben in keinem Fall einen Anhalt für eine Leberschädigung.

Da zwei Mädchen und zwei Jungen betroffen waren, bestand keine Geschlechtsgebundenheit.

In der Familienanamnese war bei keinem der Patienten eine Blutungsneigung bekannt. Bei dem Mädchen N.E. war die Gesamtgerinnung des Vaters normal. Ebenso zeigten die Eltern und Schwester von O.J. eine normale Gerinnung, sowohl in der Gesamtgerinnung wie derEinzelfaktorenuntersuchung.

Wie Tabelle 4 zeigt,erfolgten die ersten Blutungen bei den vier Patienten zwischen dem 3. und 7. Lebensjahr. Diese bestanden je zweimal in rezidivierendem Nasenbluten bzw. abnorm verlängerten traumatischen Blutungen, nämlich anhaltender Blutung nach Verletzung und massiver Nachblutung bei Zahnextraktion.

Von den insgesamt beobachteten Blutungsformen trat die Epistaxis in drei Fällen am häufigsten auf, gefolgt von der verlängerten traumatischen Blutung, die sich aufteilt in solche nach Zahnextraktion (2 Fälle) und nach Verletzung (1 Fall). Bei einem Mädchen war die Hypermenorrhoe die ausgeprägteste Blutungsform.

Die spontane Blutungsform (Epistaxis und Hypermenorrhoe) war damit die häufigste und trat in allen vier Fällen auf.

Gerinnungsuntersuchungen

Die Blutungs- und Gerinnungszeit waren nicht pathologisch verändert. Fibrinogen, Antithrombin II und die Thrombozytenzahlen lagen jeweils im Normalbereich. Da eine statistische Zusammenstellung bei vier Fällen nicht möglich ist, sollen die Befunde jedes Patienten für sich betrachtet werden. Vgl. Abb. 11.

N.E.: Diese Patientin hatte bei einer verlängerten Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit einen stark verminderten Quick-Wert bei gleichzeitigem Faktor VII-Komplex-Mangel und extremer Erniedrigung des Faktors X. Daneben bestand eine Faktor IX-Verminderung. Der Prothrombinverbrauchstest lag an der oberen Grenze der Norm.

O.J.: Bei dieser Patientin bestand neben einem mittelschweren Faktor X-Mangel eine kompensierte Aktivitätserhöhung der Faktoren V, VIII und IX.

W. M.: In diesem Falle bestand nur eine Verminderung des Faktors X.

H. J.: Bei verlängerter Heparintoleranzzeit und pathologischem Prothrombinkonsumptionstest war der Faktor X vermindert. Faktor IX und PTA lagen im Grenzbereich.

Zusammenfassend ergibt sich, daß in drei Fällen ein vorwiegender Faktor X-Mangel und in einem Fall außerdem noch eine gleichzeitige Aktivitätsminderung der Faktoren VII-Komplex und IX vorlag.

Wahrscheinlich liegt in diesen Fällen ein angeborener Defekt unterschiedlichen Ausmaßes vor. Die zusätzliche Minderung des Faktors VII spricht hier nicht dagegen, da der Faktor X sowohl in der Vorphase der Gerinnung als auch in der 1. Phase wirksam ist, wo er den Faktor VII aktiviert (JÜRGENS und BELLER).

In der Tabelle 4 wurde dem klinischen Bild der errechnete Mittelwert des Faktors X gegenübergestellt. Trotz der geringen Zahl der Fälle ist die verstärkte Ausprägung des klinischen Bildes hinsichtlich der Blutungsbereitschaft mit zunehmender Erniedrigung des Faktors X auffällig.

Abb. 11

Faktor X (Stuart-Prower-F.) Mangel

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr bei 4 Pat.

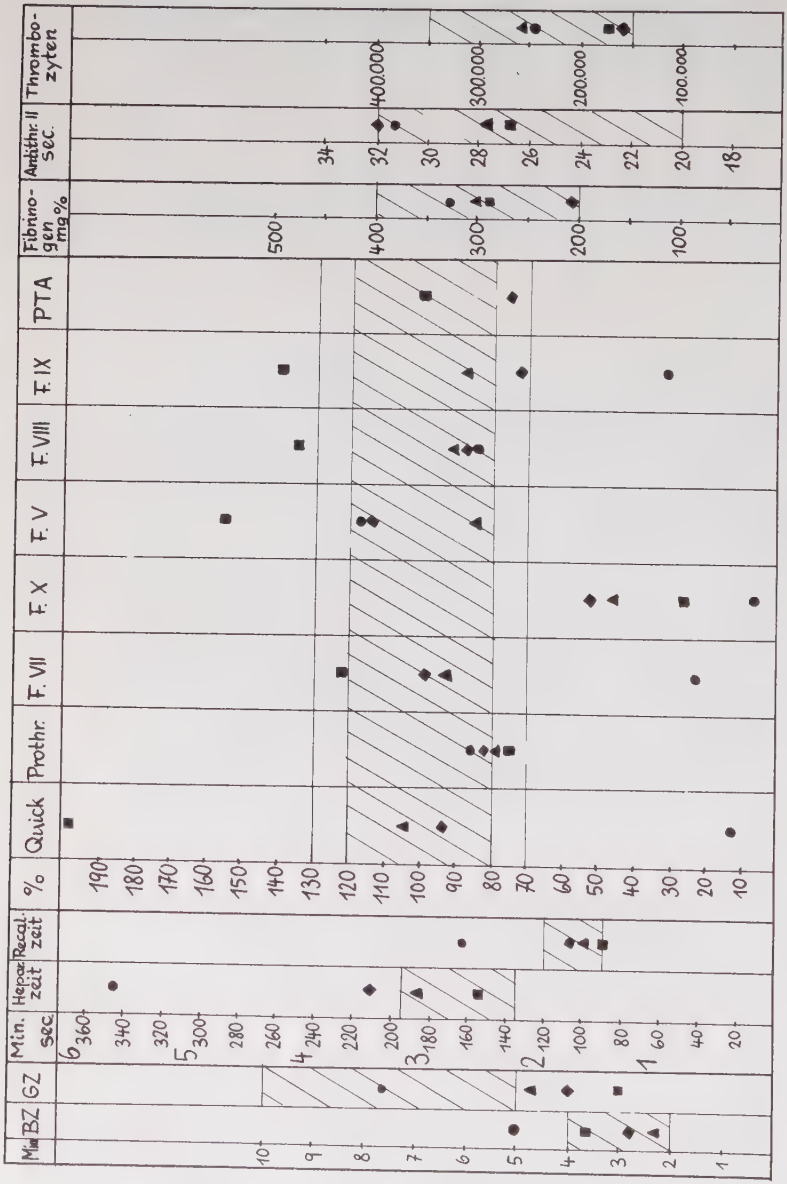


Tabelle 4

Klinisches Bild bei Faktor-X-Mangel

Name und Geschlecht	Erblichkeit	Erstblutungsform	Manifestationsalter	Insgesamt beobachtete Blutungsformen	Leberfunktionsproben	F.X Mittelw.
N.E. weibl.	Angeblich keine Blutungsneigung bekannt	Anhaltende Blutung nach Verletzung	im 3. Lebensjahr	1. Anhaltende Blutung nach Verletzung 2. Heftige Nachblutg. bei Zahnextraktion 3. Häufig blaue Flecken 4. Hypermenorrhoen	normal	8,5%
O.J. männl.	keine Blutungsneigg. bekannt Eltern und Geschw. normale Gerinng.	Gelegentliches Nasenbluten	vor dem 12. Lebensjahr	1. Nasenbluten 2. Unstillbares Nasenbluten	normal	26%
W.M. weibl.	Keine Blutungsneigung bekannt	massive Nachblutg. bei Zahnextraktion	im 7. Lebensjahr	1. Massive Nachblutung bei Zahnextraktion 2. Nasenbluten	normal	46%
H.J. männl.	Keine Blutungsneigung bekannt	rezidivierendes Nasenbluten	vor dem 7. Lebensjahr	rez. Nasenbluten	normal	53%

Das schwerste Krankheitsbild lag bei dem Mädchen N.E. vor, welche während einer fünfjährigen Beobachtung eine gleichmäßig extreme Erniedrigung des Faktors X zeigte, die sicher angeboren ist und deshalb hier an Hand der Abb. 12 beschrieben werden soll.

N.E. geb. 19.9.1946 Arch.: 60/1013

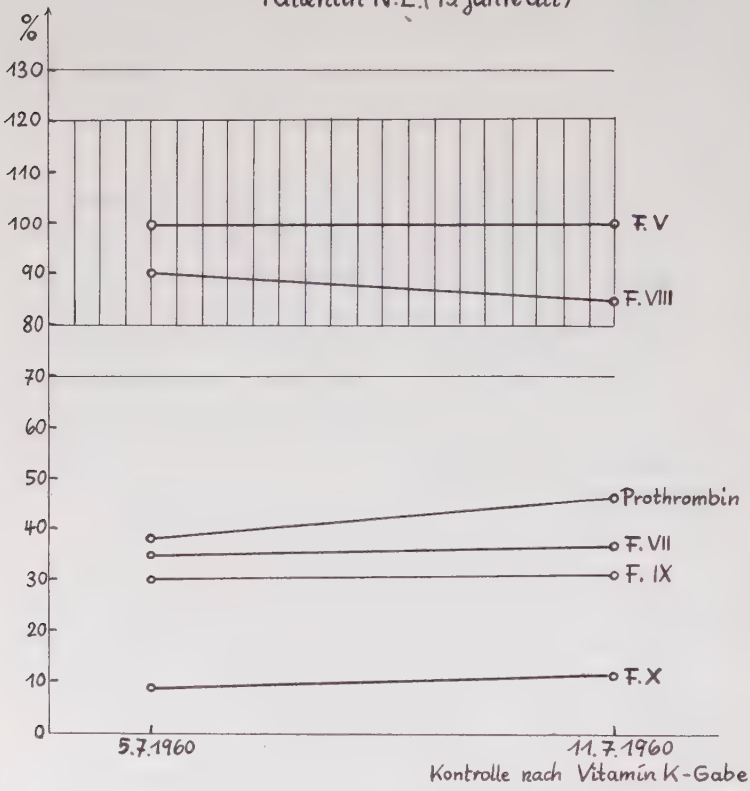
Schon mit drei Jahren war es anamnestisch bei der Patientin zu einer anhaltenden Blutung nach Verletzung gekommen. Später habe eine heftige Nachblutung bei Zahnextraktion eine Bluttransfusion notwendig gemacht. Auch sonst seien bei kleineren Verletzungen stärkere Blutungen und häufig blaue Flecken aufgetreten. Öfters habe sie geschwollene, bläulich schimmernde Gelenke gehabt. Die Menarche mit 13 Jahren war so heftig und anhaltend gewesen, daß Bluttransfusionen notwendig wurden und eine Abrasio durchgeführt wurde. Anschließend traten aber erneut anhaltende Genitalblutungen auf und führten zur Einweisung in die Klinik.

Thrombozytenzahl, Blutungszeit, Gerinnungszeit und Retraktion lagen im Normbereich. Rekalzifizierungszeit und Heparintoleranzzeit waren verlängert. Der Prothrombinkonsumptionstest lag im Bereich der Norm. Der Quick-Wert war stark erniedrigt, Prothrombin, Faktor VII-Komplex und Faktor IX waren erheblich vermindert. Der Faktor X war stark erniedrigt. Faktor V und VIII lagen im Normbereich. Leberfunktionsproben und Serumelektrophorese ergaben normale Werte. Nach viertägiger Medikation von Vitamin K_1 änderte sich der Gerinnungsbefund nicht. Die folgenden drei Regelblutungen waren von normaler Dauer und Stärke. Anschließend mußten die beiden nächsten mittels Tamponade gestillt werden und führten zur Einweisung in der Universitätsfrauenklinik.

Abb. 12

Faktor -X- (Stuart-Prower-Faktor) Mangel bei gleichzeitiger Verminderung der Faktoren Prothrombin, VII und IX

Patientin N.E. (13 Jahre alt)



Blutungszeit	2 min. 50 sec.
Gerinnungszeit	7 min., 9 min.
Heparintoleranzzeit	4 min. 10 sec.
Rekalzifizierungszeit	160 sec.
Quick-Wert	20 %, 21 %
Prothrombinkonsumptionstest	noch normal
Fibrinogen	302 mg %
Thrombozytenzahl	266.000
Retraktion	70 %

Weitere Kontrollen der Gerinnungsverhältnisse ergaben die starke Verminderung des Faktors X, Faktor VII-Komplex und IX.

e) Afibrinogenämie

Klinisches Bild

In dem untersuchten Zeitraum wurde eine Störung des Gerinnungsfaktors I, des Fibrinogens, in Form einer Afibrinogenämie bei einem Mädchen festgestellt.

Dieses war das letzte von zwölf Kindern, von denen ein Bruder und eine Schwester an unstillbarer Nabelblutung gestorben waren. Der Vater, eine Tante und vier Geschwister zeigten ein normales Gerinnungsverhalten und da sonst keine Blutungsübel bekannt waren, konnte eine Heredität nicht nachgewiesen werden.

Die erste Blutung trat bei dem Mädchen bereits am 7. Lebenstage nach Abstoßung der Nabelschnur auf. Bereits bei geringfügigen Verletzungen kam es zu schwersten Blutungen. Häufig fanden sich blaue Flecken, und es trat spontanes Nasenbluten auf. Auch Gelenkergüsse wurden angegeben. Die Menarche verlief ohne therapeutisches Eingreifen und die folgenden Menses waren meist normal.

Die Mittelwerte der Gerinnungsuntersuchungen ergaben bei normaler Thrombozytenzahl und morphologisch unauffälligem Bild eine stark verlängerte Blutungszeit im Gegensatz zu anderen Koagulopathien. Daneben war die Gerinnungszeit stark verlängert. Bei der Heparintoleranzzeit, Rekalzifizierungszeit- und Quickwert-Bestimmung blieb das Blut ungerinnbar. Prothrombin, Faktor VII-Komplex, VIII und IX lagen im Normbereich. Dagegen zeigte sich eine leichte

Aktivitätsminderung des Faktors V und eine stärkere des Faktors X, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Eine Fibrinolyse wurde ausgeschlossen. Als wichtigster Befund ergab sich das Fehlen des Fibrinogens, welches auch papierelektrophoretisch nicht nachweisbar war.

3. Thrombozytäre Störungen

a) Thrombozytopenien

Chronisch rezidivierende Thrombozytopenie (Morbus Werlhof)

Befunde von der 3. Lebenswoche bis zum 1. Lebensjahr

Bereits in diesem Lebensabschnitt manifestierte sich die Erkrankung bei einem weiblichen und einem männlichen Säugling. Als Erstblutungsform wurde bei dem einen Kind mit 5 1/2 Monaten ein Gesäßhämatom, bei dem anderen mit sechs Monaten Nasenbluten beobachtet. Dieser wies später neben anhaltendem Nasenbluten Hämatome, Bluterbrechen und nach einem Jahr am ganzen Körper petechiale Blutungen auf.

Die Mittelwerte der Thrombozyten lagen bei beiden unter 30 000. Bei dem zuerstgenannten Säugling war dementsprechend der Prothrombinverbrauch vermindert und die Blutungszeit anfangs stark verlängert. Bei normaler Gerinnungszeit waren dagegen die Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit verlängert, wobei von den Einzelfaktoren vor allem der Faktor X eindeutig vermindert war. Der zweite Säugling wies bei normaler Gerinnungszeit eine

leichte Aktivitätsminderung des Faktors V auf.

Vollendet. 1. bis 14. Lebensjahr

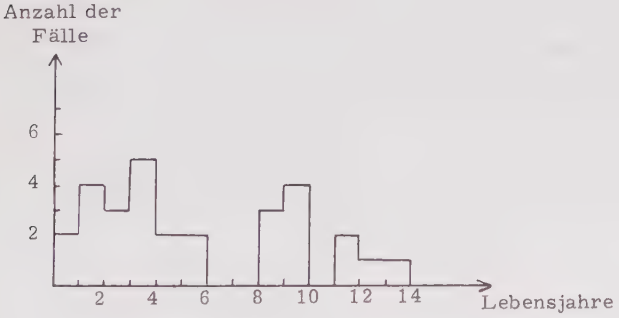
Klinische Befunde

Bei 27 Kindern wurde der Gerinnungsstatus erhoben. Mit den beiden zuvor beschriebenen Säuglingen waren es 18 Jungen und 11 Mädchen; also ein Geschlechtsverhältnis von rund 3 zu 2.

Das Durchschnittsalter der Erstmanifestation errechnete sich zwar für das 5. Lebensjahr, doch zeigt die Abb. 13, daß zu diesem Zeitpunkt die Erstmanifestation bei über der Hälfte aller Kinder bereits stattgefunden hat.

Die Häufigkeit des Krankheitsbildes betrug in der Universitätskinderklinik Würzburg rund drei Fälle pro Jahr.

Abb. 13 Erstmanifestation bei Morbus Werlhof



Die insgesamt beobachteten Blutungslokalisationen wurden von 27 Kindern in der Abb. 14 zusammengestellt. Von der äußeren Haut waren die Beine am häufigsten betroffen, dicht gefolgt vom

Rumpf und den Armen. Bei den Schleimhautblutungen stand die Mundschleimhaut an erster Stelle, dicht gefolgt von Nasenblutungen. Daneben kamen Hämaturie, Hämatemesis und Darmblutung vor.

Abb. 14 Blutungslokalisation bei Morbus Werlhof (27 Fälle)

	Anzahl der Fälle	
Rumpf	21	78 %
Arme	15	55 %
Beine	23	85 %
Mundschleimhaut	12	44 %
Nasenbluten	11	41 %
Hämaturie	3	11 %
Hämatemesis	2	7 %
Darmblutung	1	4 %

Gerinnungsbefunde

Wie aus der Abb. 15 hervorgeht, war der Mittelwert der Blutungszeit in der Hälfte der untersuchten Fälle verlängert, während die Gerinnungszeit immer normal gefunden wurde. Die Heparintoleranzzeit war fast immer, die Rekalzifizierungszeit in gut der Hälfte der Fälle verlängert. Der Quick-Wert lag überwiegend im Normbereich.

Von den Mittelwerten der Gerinnungseinzelfaktoren, in der Tabelle 5 enthalten, lag der Faktor X mit einer Aktivitätsminderung von 62 % im pathologischen Bereich. Die statistische Berechnung ergab für $X^2 = 14,7$ einen hochsignifikanten Wert. Das Fibrinogen war in über der Hälfte der Fälle vermehrt.

Tabelle 5

Chronisch rezidivierende Thrombozytopenie

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. - 14. Lebensjahr

	Heparintoleranzzeit	Rekalzifizierungszeit
Mittelwert	4 min. 12 sec.	129 sec.
n	24	25

	Quick-Wert	Thrombozytenzahl
Mittelwert	84 %	41.000
n	24	26

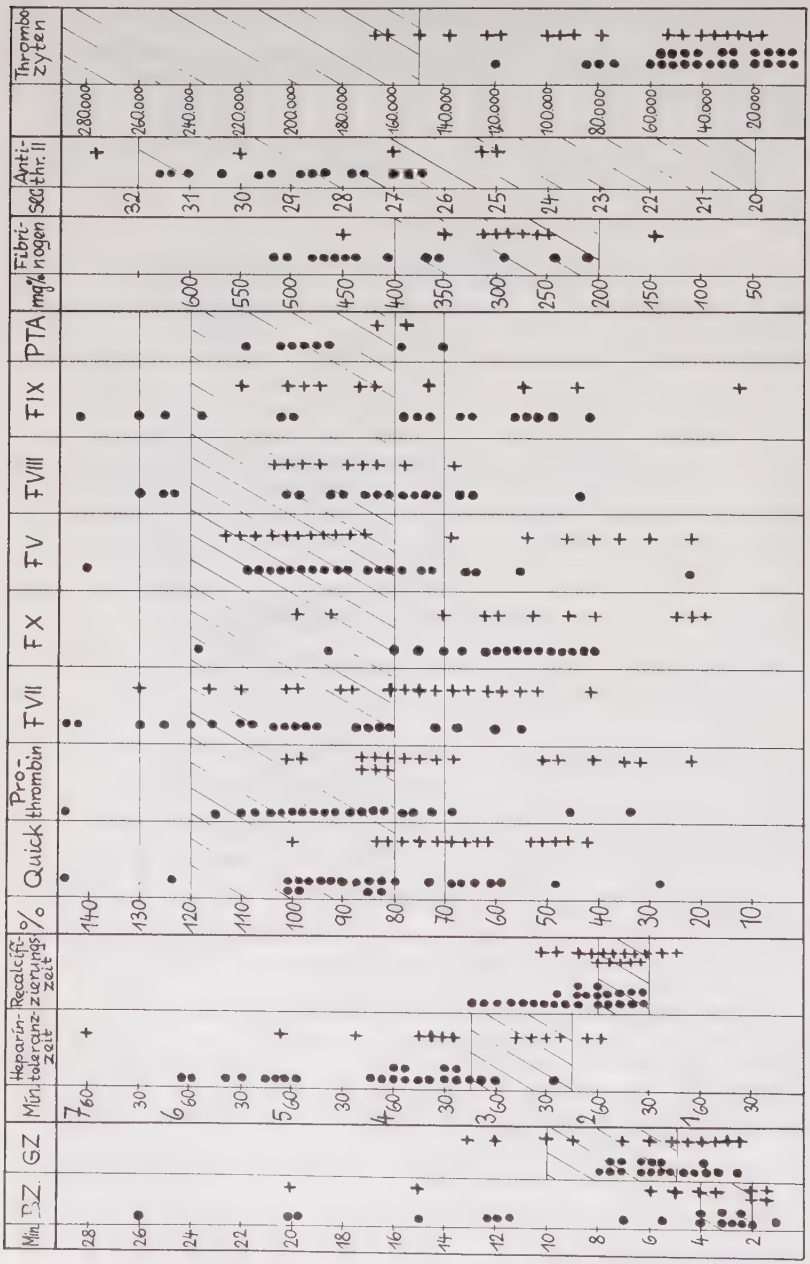
	Prothrombin	F. VII-K.	F. X	F. V.
Mittelwert	91 %	99 %	62 %	87 %
n	21	21	17	21
über 70 %	18	18	4	17
unter 70 %	3	3	13	4
x^2	-	-	14,7	-
p	-	-	0,001	-

	F. VIII	F. IX		Fibrinogen
Mittelwert	86 %	83 %		402 mg %
n	17	16		13
über 70 %	14	9	über 400 mg%	8
unter 70 %	3	7	unter 400mg%	5
x^2	-	5,46		8,32
p	-	0,02		0,01

Abb. 15

Thrombozytopenie

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr



Die Mittelwerte der übrigen Einzelfaktoren lagen im Normbereich. Als auffälliger Befund ergab sich lediglich eine Verminderung des Faktors IX in nicht ganz der Hälfte der Fälle. Das Antithrombin II lag stets im Bereich der Norm. Der Mittelwert der Thrombozyten betrug 41 000 und war damit stark erniedrigt. Der Prothrombinverbrauch war bei erniedrigter Thrombozytenzahl immer vermindert.

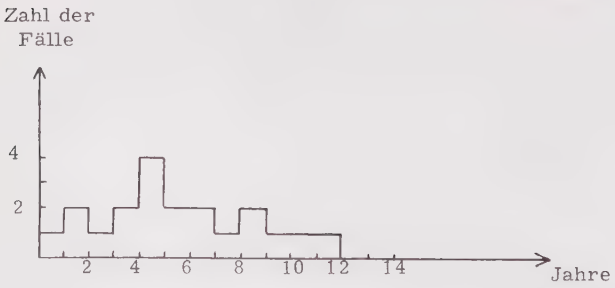
Akute, parainfektiöse Thrombozytopenie

Klinische Befunde

Diese erworbene thrombozytäre Erkrankung wurde bei 20 Kindern untersucht. Die Jungen waren gegenüber den Mädchen im Verhältnis 2 : 1 häufiger betroffen.

Das Durchschnittsalter der Erstmanifestation betrug fünf Jahre. Wie die Abb. 16 zeigt, kommt die akute Thrombozytopenie bereits im Säuglingsalter vor, erreicht zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr ihren Höhepunkt und wird beim älteren Kind selten gefunden.

Abb. 16 Altersverteilung der Erstmanifestation bei akuter Thrombozytopenie



Die insgesamt beobachteten Blutungsformen, Hämatome, petechialen

Blutungen und Purpura lokalisierten sich, wie die Abb. 17 zeigt, vorwiegend an den Extremitäten und am Stamm, weniger im Gesicht. Daneben kamen Schleimhautblutungen am häufigsten in der Mundhöhle vor, dann folgten Nasenbluten, Hämatemesis, Hämaturie und Darmblutung. In einem Fall wurde die Blutung nach Trauma gesehen.

Abb. 17 Blutungslokalisation bei akuter Thrombozytopenie (20 Fälle)

	Anzahl der Fälle	
Gesicht	9	45 %
Stamm	12	60 %
Arme	13	65 %
Beine	15	75 %
Mundschleimhaut	5	25 %
Nasenbluten	3	15 %
Hämatemesis	3	15 %
Hämaturie	2	10 %
Darmblutung	2	10 %
Trauma	1	5 %

Aus der Abb. 14 bei der chronisch rezidivierenden und aus Abb. 17 bei der akuten Thrombozytopenie geht hervor, daß die Blutungslokalisation bei diesen im Gegensatz zur anaphylaktoiden Purpura, Abb. 3, keine so ausgeprägte Bevorzugung der abhängigen Partien des Körpers aufweist und damit die Gefäßstörung für die Ursache der Blutungen nicht im gleichen Maße im Vordergrund steht.

Gerinnungsuntersuchungen

3. Lebenswoche - 1. Lebensjahr

Bei einem sieben Monate alten Säugling mit Exanthema subitum und spastischer Bronchitis trat plötzlich eine Purpura auf. Die sofortige Untersuchung ergab eine stark verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit und positivem Rumpel-Leede. Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit waren stark verlängert. Von den Einzelfaktoren war auch bei Kontrolle der Faktor X an der unteren Grenze der Norm gelegen. Der Prothrombinverbrauch im Serum war bei einer Thrombozytenzahl von 6 000 extrem vermindert. Nach vier Wochen lagen Blutungszeit und Thrombozytenzahl völlig im Bereich der Norm. Der Rumpel-Leede blieb negativ.

Vollendetes 1. - 14. Lebensjahr

Aus Abb. 15 ist zu ersehen, daß in weniger als der Hälfte von zehn Blutungszeitbestimmungen diese verlängert gefunden wurden. Die Gerinnungszeit war nur selten geringgradig verlängert. Die Heparintoleranzzeit war in der Hälfte der Fälle, die Rekalzifizierungszeit selten leicht verlängert. Der Mittelwert des Quick-Wertes, Tabelle 6, lag im pathologischen Bereich, und wenn die geforderte statistische Sicherungsgrenze auch nicht überschritten wurde, so war doch eine leichte Verminderung häufig festzustellen.

Von den Einzelfaktoren waren die leberabhängigen Faktoren Prothrombin, VII, V und IX gleich häufig in je rund einem Drittel der Fälle vermindert im Gegensatz zur chronischen Thrombozytopenie. Die Faktoren VIII und Fibrinogen lagen im Norm-

Tabelle 6

Akute parainfektiöse Thrombozytopenie

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. - 14. Lebensjahr

	Heparintoleranzzeit	Rekalzifizierungszeit
Mittelwert	3 min. 29 sec.	107 sec.
n	13	16

	Thrombozytenzahl	Fibrinogen
Mittelwert	76.000	293 mg %
n	18	9

	Quick	Prothrombin	F. VII-K.	F. X
Mittelwert	66 %	68 %	70 %	54 %
n	15	18	18	11
über 70 %	6	11	11	3
unter 70 %	9	7	7	8
χ^2	7,88	5,18	5,18	11,7
p	0,01	0,05	0,05	0,001

	F. V.	F. VIII	F. IX	PTA
Mittelwert	77 %	90 %	75 %	80 %
n	18	9	10	2
über 70 %	11	8	7	2
unter 70 %	7	1	3	-
χ^2	5,18	-	3,20	-
p	0,05	-	0,1	-

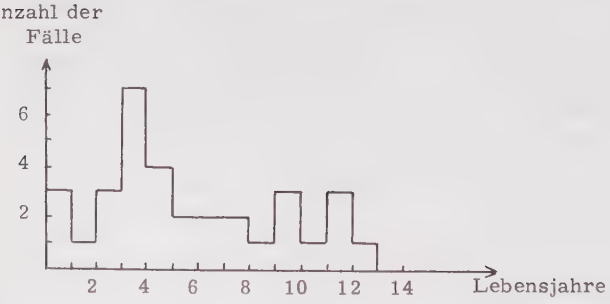
bereich. Eine eindeutige Aktivitätsminderung zeigte der Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) mit einem Mittelwert von 54 %. Der X^2-Wert lag außerhalb der geforderten Sicherungsgrenze und wich signifikant häufig vom Normalbereich ab.

Akute unreifzellige Leukosen

Klinische Befunde

Für diese statistische Untersuchung wurden 33 Fälle zusammengestellt, die mit Blutungen einhergingen und bei denen mindestens eine Gerinnungsuntersuchung vorgenommen worden war. Dabei überwogen die Knaben die Mädchen im Verhältnis von rund 2 zu 1. Das Durchschnittsalter errechnete sich zu 5,4 Jahren, doch zeigt die Abb. 18 einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr.

Abb. 18 Altersverteilung bei Leukose



Von den insgesamt beobachteten Blutungslokalisationen stehen die Hautblutungen an erster Stelle. Etwas weniger häufig kam es

zu Schleimhautblutungen, besonders der Mundschleimhaut, gefolgt vom Nasenbluten. Aber auch Darm-, Zahnfleischblutungen, Hämaturie und Bluterbrechen kamen vor. In drei Fällen wurden Blutungen des Augenfundus beobachtet.

Bei der Durchsicht der Leukosefälle von 1955 bis 1964 wurden mir weitere 19 Fälle bekannt, bei denen entweder keine Blutungen aufgetreten oder kein Gerinnungsstatus erhoben worden war, so daß sich eine Häufigkeit von mindestens fünf Fällen pro Jahr an der hiesigen Universitätskinderklinik ergab.

Gerinnungsuntersuchungen

3. Lebenswoche - 1. Lebensjahr

In diesen Zeitraum fielen folgende drei Fälle:

Bereits im zweiten Lebensmonat kam es bei einem Säugling zu Hautblutungen mit gering verlängerter Blutungszeit und einer Thrombozytopenie von 32 000. Bei extrem verlängerter Gerinnungszeit waren Prothrombin und Faktor V vermindert.

Bei einem acht Monate altem Säugling mit Petechien, Hämatomen und Schleimhautblutungen lagen Quick-Wert, Prothrombin und Faktor VII-Komplex an der unteren Grenze der Norm, während wieder der Faktor V vermindert war.

Ein elf Monate alter Säugling mit Hautblutungen und einer Thrombozytopenie von 100 000 zeigte normalen Quick-Wert, Prothrombin und Faktor VII-Komplex.

Abb. 19

Akute unreifzellige Leukosen

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

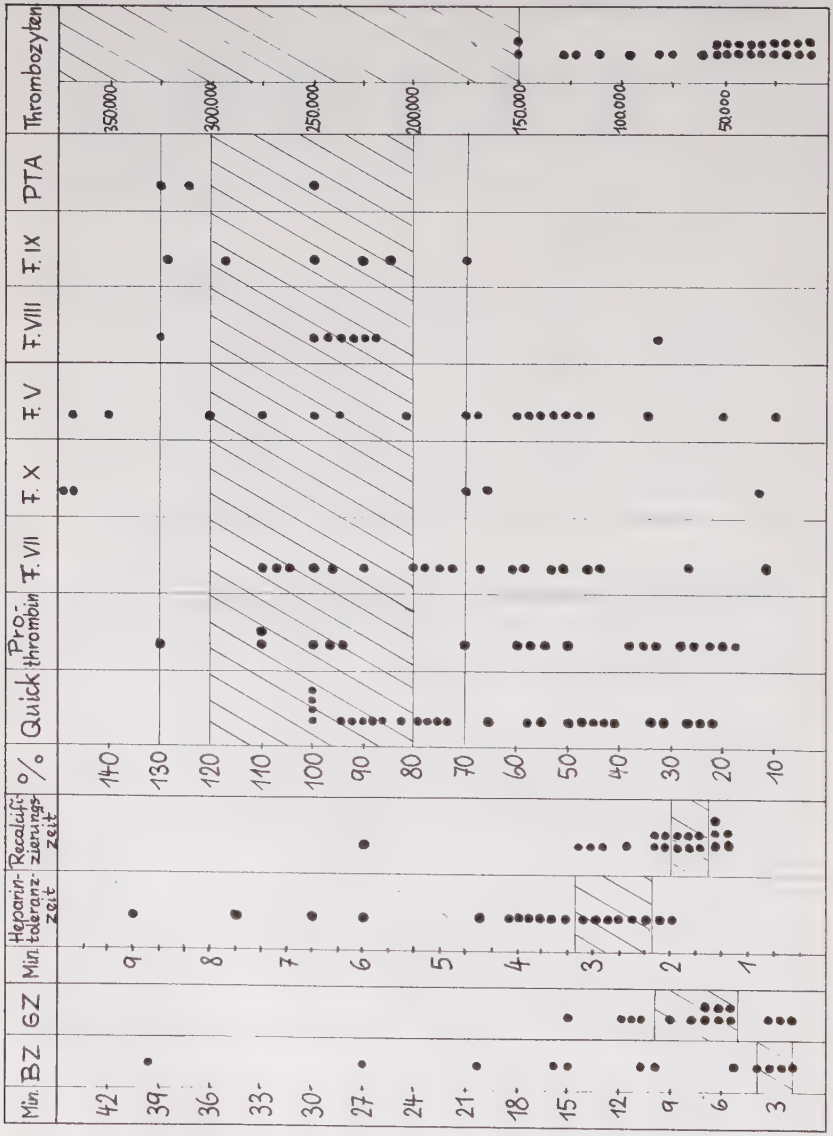


Tabelle 7

Akute unreifzellige Leukosen

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. - 14. Lebensjahr

	Heparintoleranzzeit	Rekalzifizierungszeit
Mittelwert	4 min. 3sec.	130 sec.
n	19	20

	Quick-Wert	Prothrombin	F. VII-K.
Mittelwert	66 %	60 %	70 %
n	27	19	19
über 70 %	14	7	10
unter 70 %	13	12	9
χ^2	6,12	10,7	6,8
p	0,02	0,003	0,01

	F. X	F. V	Thrombozytenzahl
Mittelwert	105 %	71 %	55.000
n	5	19	27
über 70 %	3	8	-
unter 70 %	2	11	-
χ^2	-	9,3	-
n	-	0,003	-

Vollendetes 1. - 14. Lebensjahr

Aus Abb. 19 ist zu ersehen, daß bei stets erniedrigter Thrombozytenzahl, deren Mittelwert bei 55 000 lag, die Blutungszeit meist, die Gerinnungszeit in wenigen Fällen, die Heparintoleranzzeit in mehr als der Hälfte und die Rekalzifizierungszeit in knapp der Hälfte verlängert waren. Der Quick-Wert war in der Hälfte der Fälle erniedrigt.

Von den Einzelfaktoren, Tabelle 7, war das Prothrombin mit X^2 = 10,7 und der Faktor V mit X^2 = 9,3 signifikant vermindert. In nicht ganz der Hälfte der untersuchten Fälle war der Faktor VII-Komplex erniedrigt. Der Faktor X war in 2 von 5 Fällen erniedrigt. Die Faktoren VIII bis auf eine Ausnahme, IX und PTA lagen immer im Normbereich. Das Fibrinogen war in vier Fällen erhöht, in einem Fall normal und einmal erniedrigt. Das Antithrombin II lag in vier Fällen im Normbereich.

Die Erniedrigung der Gerinnungsaktivität bezieht sich also vorwiegend auf die leberabhängigen Faktoren II, V, VII-Komplex und X, wobei das Prothrombin und Aktor V im Vordergrund stehen.

Panmyelopathie

Bei einem 8jährigen Jungen mit Nasen-, Zahnfleisch- und Hautblutungen bestand eine nicht vollständig gesicherte Panmyelopathie unbekannter Genese.

Die Blutungszeit war nur gering, dagegen die Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit erheblich verlängert. Die Einzelfaktoren I, II, VII, V, X und VIII lagen bis auf einen erniedrigten Faktor IX (40 %)

im Normbereich. Der Prothrombinkonsumptionstest war bei einer Thrombozytopenie von 12 000 erheblich gestört.

b) Störungen der Plättchenfunktion
v. Willebrand Jürgens Syndrom

Pat. G.W. Arch.: 905/1957

Anamnestisch besteht die hämorrhagische Diathese bei dem Jungen seit Geburt. Im 3. und 6. Lebensjahr trat neben Hautblutungen so starkes Nasenbluten auf, daß jeweils ein Krankenhausaufenthalt notwendig wurde.

Mit 9 Jahren erfolgte stationäre Aufnahme im Blutungsschock bei massivem Nasenbluten, sehr vielen teils älteren, teils frischeren Suggilationen, Hämatomen und relativ wenig petechialen Blutungen am ganzen Körper.

Von den Gefäßfragilitätsproben war der Rumpel-Leede leicht, der Kneifversuch deutlich positiv. Die Blutungszeit war mit 40 Minuten stark verlängert und die Gerinnungszeit völlig normal, doch blieb es bei einem geschichteten Blutkuchen und die Retraktion trat auch nicht innerhalb der nächsten drei Tage ein. Heparintoleranz- und Rekalzifizierungszeit waren deutlich verlängert. Der Quickwert lag im Grenzbereich, ebenso die Einzelfaktoren Prothrombin und Faktor VII-Komplex, während der Faktor V normal war. Der Prothrombinkonsumptionstest war nicht gestört, doch lag eine Aktivitätsminderung des Faktors VIII (35 %) vor, während der Faktor IX normal war. Bei normaler Thrombozytenzahl waren rund 1/6 etwas große Plättchen.

Thrombasthenie Glanzmann/Naegeli

Pat. H.D. geb. 5.9.58

Mit dieser hämorrhagischen Diathese wurde ein Junge über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet.

Für eine familiäre Belastung fand sich kein sicherer Anhalt. Während der Gerinnungsstatus des Vaters normal war, ergab sich bei der Mutter, welche auch zu Hautblutungen neigte, eine etwas verlängerte Heparintoleranzzeit.

Bereits im ersten Lebensjahr war der Junge wegen petechialer Blutungen am gesamten Stamm und Extremitäten, sowie anhaltender Mundschleimhautblutungen auswärts behandelt worden. Mit 14 Monaten erfolgte die erste Aufnahme in die Universitätskinderklinik wegen erneuter Mundschleimhautblutungen. In den folgenden Jahren kam es zu acht weiteren stationären Einweisungen wegen anhaltenden starken Nasenblutens. Daneben bestanden immer zahlreiche Hämatome an Stamm und Extremitäten, aber auch im Gesicht. Petechiale Blutungen wurden zweimal angegeben. An weiteren Schleimhautblutungen fanden sich Zahnfleischblutungen, Melaena, Hämatemesis und Petechien der Mundschleimhaut.

Die Blutungs- und Gerinnungsuntersuchungen ergaben folgenden Befund:
Während die Blutungszeit bei der ersten Aufnahme bis zu über 60 Min. betrug, war sie später normal wie auch die Gerinnungszeit. Die Heparintoleranzzeit war normal bis geringfügig verlängert, die Rekalzifizierungszeit war immer normal. Die Mittelwerte des Quick-Testes und des Prothrombinverbrauches lagen ebenso

Abb. 20

Epistaxis

Gerinnungsbefunde vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr

• Rezidivierende Epistaxis + Infektepistaxis Auffällig ist die häufige Verminderung des Faktors X

im Normalbereich wie die Faktoren Prothrombin, F. VII-Komplex, X, V, VIII, IX, PTA, Fibrinogen, Plättchenfaktor 3 und Antithrombin II. Die Retraktion war verlängert, und die Thrombozytenzahl lag meist an der unteren Grenze der Norm bis mäßig vermindert. Morphologisch waren die Thrombozyten unauffällig, doch einzeln gelagert. Thrombozytenagglutinierende Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden.

Eine anfänglich bestehende Verminderung des Prothrombinkomplexes wurde durch Vitamin K normalisiert, was gegen einen Leberschaden spricht. Der Rumpel-Leede fiel schwach positiv aus.

C. ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BLUTUNGSURSACHE UND BLUTUNGSMANIFESTATION

Dieser Frage wurde bereits (s.S. 44) bei den gefäß- und thrombozytärbedingten Blutungen nachgegangen, da eine stärkere Blutungsneigung besonders der unteren Extremitäten entsprechend dem höheren orthostatischen Druck des Blutes als Ausdruck einer Gefäßschädigung bei der anaphylaktoiden Purpura auffiel. Dafür spricht auch die von GLANZMANN beschriebene Beobachtung, daß beim frühzeitigen Aufstehen der Kinder, nachdem die Purpura abgeklungen war, neue Blutungen besonders an den Beinen aufgetreten seien. Bei dem Kind B.H. (s.S. 17 f.) wurde das Gleiche als neue Schübe beobachtet. Diesen spontanen, fast ausschließlich leichten Blutungen der Vasopathien stehen jene teils lebensbedrohenden der Thrombozytopenien und -pathien, vor allem aber der Koagulopathien gegenüber. Für deren Auslösung sind fast immer Traumen, wenn auch oft sehr geringe und nicht faßbare, notwendig. Trotzdem herrschen einzelne Blutungsmanifestationen bei bestimmten Koagulopathien vor. Zusammenstellungen von Haut- und Schleimhautblutungen

unbekannter Genese je nach Lokalisation ergaben immer wieder die Verminderung meist mehrerer Faktoren, ohne daß sie spezifisch waren oder alleine die Blutung hätten erklären können. H. HAUPT fand bei Neugeborenen keine Beziehung zwischen einzelnen Blutungsmanifestationen und bestimmten Gerinnungsstörungen.

Als einziger Befund kann in Abb. 20 bei der rezidivierenden Epistaxis eine gewisse Häufung des Faktor X - Mangels angesehen werden, der in der Hälfte der untersuchten Fälle vorlag: Beim Faktor X - Mangel (s.S. 32) wurde diese Blutungsform als vorherrschend beschrieben.

IV. DISKUSSION DER AUFGEFÜHRTEN HÄMORRHAGISCHEN DIATHESEN HINSICHTLICH DER GERINNUNGSVERHÄLTNISSE

Die Ursache der Gefäßschädigung bei der anaphylaktoiden Purpura wird in einer allergischen Reaktion gesehen. Als Allergene werden neben Bakterien Nahrungsbestandteile, Medikamente und Tuberkulin genannt. Diese kommen besonders für jene vier Fälle in Betracht, bei denen kein Infekt oder eine sonstige Begleiterkrankung bekannt wurde. Die vorherrschende Blutungsform und Blutungslokalisation stimmt mit den Angaben der Literatur überein. Die Globalbestimmungen der Gerinnung werden fast immer ebenfalls als normal angegeben. "Eine Verminderung der Faktoren VII, seltener des Prothrombins, zuweilen auch des Faktors V" fanden J. JÜRGENS und F.K. BELLER. Im Gegensatz zu deren Angaben, daß "fast regelmäßig das Heparinantithrombin vermehrt" sei, lag es bis auf

eine geringfügige Erhöhung in einem Falle bei zwölf Kindern im Normbereich. Bei MÜLLER-SEIFERT wird eine Hypoprothrombinämie erwähnt. Die vorliegenden Befunde ergaben eine signifikante Verminderung des Faktors X. Daneben waren die Faktoren II, VII-Komplex und IX in rund einem Drittel der Fälle und V selten erniedrigt. Das Fibrinogen wurde häufig erhöht gefunden. Diese Befunde sprechen für eine Störung der leber- und vitamin K-abhängigen Faktoren. JÜRGENS und BELLER deuten die Verminderung der leberabhängigen Faktoren als toxische Leberschädigungen. Danach dürften dann Faktor V und Fibrinogen nicht in dem gleichen Maße wie die anderen verminderten Faktoren von der Leber abhängig sein.

W. KÜNZER fand bei der Untersuchung des Krankheitsbildes der Purpura necrotica diese in zwei eigenen Fällen und in der Literatur nur bei weiblichen Personen. Bei seinen beiden Fällen bestand eine Thrombozytopenie, wobei davon ein Säugling noch eine Antithrombin II-Vermehrung bei sonst normaler Gerinnung zeigte. In dieser Arbeit wird die Purpura necrotica dagegen ausschließlich bei vier Jungen außerhalb des Säuglingsalters beschrieben (S. 17 f.). Dabei waren das Antithrombin II ebenfalls in einem Falle erhöht und die Thrombozyten in zwei von vier Fällen leicht erniedrigt. Zusätzlich wurde noch eine leichte Verminderung des Prothrombins in zwei untersuchten Fällen und des Faktors X in einem von zwei Fällen gefunden.

Das Krankheitsbild der Purpura pigmentosa progressiva wurde von W. KÜNZER und K. BIESSMANN ausführlich beschrieben, darunter auch der hier erfaßte Fall. Es ist lediglich zu ergänzen, daß bei diesem neben einer anfänglichen leichten Thrombozytopenie nicht nur der Mittelwert des Faktors IX sondern auch des Prothrombins leicht erniedrigt war (s. S. 18 f.).

Erworbene Faktor VIII-Mangelzustände sind bekannt bei schweren diffusen Leberparenchymschädigungen (BROICHER, FORELL, JÜRGENS)

STRÖDER u.a.), im Verlauf schwerer Infektionskrankheiten (STRÖDER und KÜNZER) und bei Leukosten (KÜNZER und Mitarbeiter u.a.). Dabei kommt es meist zur gleichzeitigen Verminderung von anderen Faktoren. Das von TOCANTINS beschriebene hämophile Anticephalin wirkt als Hemmkörper nur gegen Faktor VIII oder IX. Durch einen spezifischen Immunisierungsvorgang erworbene Inhibitoren, die sich gegen Gerinnungsfaktoren der Vorphase bei der Bildung des Blutthromboplastin richten, werden nach DEUTSCH als Hemmkörperhämophilie bezeichnet. Aber auch diese sind gegen einzelne Faktoren wie VIII, IX, Thrombozytenfaktor 3 und aktiviertes Thromboplastin gerichtet. Die hämophilieartige Erkrankung des Mädchens I.G. (S. 27) könnte zu dieser Form gehören. Die drei übrigen Fälle bleiben ebenfalls als wahrscheinlich erworbene Schädigungen der Produktionsstätten der Gerinnungsfaktoren unbekannter Genese nicht völlig geklärt.

Bei Krankheiten durch kongenitalen, nicht geschlechtsgebundenen Faktor X-Mangel wurde beobachtet (Lit. hierzu bei DE NICOLA), daß bei den Homozygoten das Defizit an Faktor X fast komplett ist, während es bei den Heterozygoten um Werte von 23 - 48 % schwankt. Erworbene Formen gehen mit Verminderung der Faktoren II, V und VII bei K-Hypo- und K-Avitaminose, Leberparenchymerkrankungen, einigen Vergiftungsfällen, Neugeborenen und Behandlung mit indirekten Antikoagulantien einher. BEGEMANN gibt beim kongenitalen Faktor X-Mangel normale Faktoren II, V und VII an. "Andererseits scheint jedoch die Wirksamkeit des Faktors VII ohne Stuart-Prower-Faktor erheblich gestört zu sein" (JÜRGENS und BELLER). Nach den meisten Angaben ist die Blutgerinnungszeit nur selten erheblich verlängert und die Blutungszeit normal oder ganz gering verlängert. Daneben ist der Quick-Wert, Faktor VII-Komplex und Prothrombinverbrauch vermindert. Die Thromboplastinbildung ist abnorm. Nach W. KÜNZER und J. STRÖDER ist die Aktivitätsminderung des Faktor VII-

Komplexes nur eine scheinbare, da beide Faktoren in die übliche Faktor VII-Bestimmung eingehen.

Die in dieser Arbeit beschriebenen vier Fälle dürften daher angeborene Faktor- X-Mangelzustände verschieden starker Ausprägung sein. Die bei N. E. (s. S. 32, 35) fünf Jahre lang beobachtete gleichzeitige Verminderung der Faktoren X, VII-Komplex und IX ist nach JÜRGENS und BELLER sehr schwierig zu beurteilen, da eine sichere Abtrennung bei gleichzeitigem Bestehen einer Hämophilie B mit einem Faktor VII-Mangel, von KOLLER als konkomitierende Hämophilie B bezeichnet, vom "Stuart-Prower-Faktordefekt sehr große Schwierigkeiten bereitet, ja sogar unmöglich sein kann". Solche Kombinationen wurden mehrfach beschrieben. Liegt eine solche nicht vor, so könnte an einen doppelten kongenitalen Defekt der Faktoren IX und X gedacht werden, wie er meines Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben worden ist (DAHM). Eventuell wird der angeborene Faktor X-Mangel auch durch eine erworbene Störung, z. B. Leberschädigung, überlagert, welche die gleichzeitige Verminderung der Faktoren VII, IX und vorübergehend Prothrombin erklären würde. Dagegen spricht der völlig normale Ausfall von Leberfunktionsproben und die seit dem 3. Lebensjahr beobachtete Blutungsneigung.

W. KÜNZER und A. DAHM fanden bei Untersuchungen der Blutungsformen bei Faktor X-Mangel ebenfalls das häufige Auftreten von Epistaxis und überstarke Blutungen nach äußeren Einwirkungen.

Das Krankheitsbild der kongenitalen Afibrinogenämie wurde an Hand der Weltliteratur einschließlich des hier erwähnten Falles von W. BOMMER, W. KÜNZER und H. SCHRÖER beschrieben.

Die Manifestation der chronisch rezidivierenden Thrombozytopenie im Säuglingsalter wird auch von KAPLAN berichtet. Bei einem der beiden beschriebenen Säuglinge bestand neben der ausgeprägten Thrombozytopenie, welche auch nach monatelanger Decortin- und ACTH-Gaben sich nicht veränderte, ein Säuglingsekzem. Differentialdiagnostisch könnte somit ein Wiskot-Aldrich-Syndrom vorliegen.

SCHÄFER, LANDBECK und FISCHER fanden bei der chronischen Thrombozytopenie die Gerinnungszeit in 1/4 der Fälle, die Blutungszeit und die Rekalzifizierungszeit in der Hälfte der Fälle verlängert. Die beiden letzten Befunde entsprechen völlig den eigenen Ergebnissen. Die verlängerte Gerinnungszeit in der oben angeführten Arbeit ist wahrscheinlich auf eine genauere Bestimmungsmethode zurückzuführen. Über die fast immer verlängerte Heparintoleranzzeit waren keine Vergleichsangaben zu finden. Die erwähnten Autoren fanden bei den durch Autoantikörper verursachten chronisch rezidivierenden Thrombozytopenien durch direkte Einwirkung auf die Thrombozyten einen Faktor 3-Mangel bzw. nach Abklingen der Antikörperwirkung und Anstieg der Thrombozyten eine verzögerte doch vollständige Freisetzungsstörung. Dies erklärt den fast stets vermindert gefundenen Prothrombinverbrauch, da der Thrombozytenfaktor 3 zur Blutthrombokinasebildung notwendig ist.

Bei der Bestimmung von Einzelfaktoren fand HAUPT ebenfalls eine signifikante Verminderung des Stuart-Prower-Faktors. Über die häufige Vermehrung des Fibrinogens, die nicht seltene Verminderung des Faktors IX und das stets normale Antithrombin II bei sonst meist normalen Einzelfaktoren (II, VII-Komplex, V, VIII und PTA) waren sonst keine Vergleichsbestimmungen zu finden. Diese Befunde stützen die von HAUPT gemachte Beobachtung,

daß bei diesem Krankheitsbild im Gegensatz zu anderen der erworbene Stuart-Prower-Faktor-Mangel vorwiegend nicht von einer gleichzeitigen Verminderung leberabhängiger Faktoren begleitet ist. Die gleichzeitige Verminderung der Thrombozyten und des Faktors X ist ungeklärt.

Bei der akuten Thrombozytopenie stimmen die Ergebnisse der Blutungs-, Gerinnungs- und Rekalzifizierungszeit mit den von SCHÄFER, LANDBECK und FISCHER gemachten Befunden überein. Auch hier fand HAUPT ebenfalls eine signifikante Verminderung des Stuart-Prower-Faktors. Im Gegensatz zur chronischen Form lag aber hier der Mittelwert des Quick-Testes im pathologischen Bereich bei gleichzeitiger Verminderung der Faktoren Prothrombin, VII-Komplex, V und IX in je rund einem Drittel der Fälle und normalem Fibrinogen. Die Beeinträchtigung der leberabhängigen Faktoren II, VII, V, IX und X bei diesem Krankheitsbild könnte auf eine toxische Leberschädigung hinweisen.

Gerinnungsuntersuchungen bei Leukosen wurden im Jahre 1958 an der hiesigen Universitätskinderklinik von W. KÜNZER, J. STRÖDER und I. HOFFMANN durchgeführt. In ihren Untersuchungen war der Quick-Wert meist erniedrigt. Von den Einzelfaktoren war die Faktor V- und die Prothrombinaktivität häufig, der Faktor VII selten erniedrigt. Der Faktor VIII war in drei von sechs Fällen und der Faktor IX in zwei von sechs Fällen bei Kindern mit Blutung erniedrigt. Nach den jetzt vorliegenden Befunden waren der Quick-Wert ebenfalls häufig, Prothrombin und Faktor V etwa gleich häufig und in etwa der Hälfte der Fälle der Faktor VII-Komplex erniedrigt, während die Faktoren VIII und IX annähernd im Normbereich lagen. Zusammen mit dem Faktor X ergab sich somit vorwiegend eine Verminderung der leberabhängigen Faktoren II, V, VII und X.

Beim v. Willebrand Jürgens-Syndrom, welches mit der Thrombasthenie die normale Thrombozytenzahl bei gestörter Funktion gemeinsam hat, liegt nach SCHÄFER, LANDBECK und FISCHER neben einer verminderten Aggregationsfähigkeit, Retraktionsaktivität und verzögerten und unvollständigen Faktor 3-Freisetzung ein in wechselnder Expressivität auftretender Faktor VIII- oder IX-Mangel vor. Hieraus ergibt sich das vielfältige Bild der gerinnungsanalytischen Befunde, aber auch der unterschiedlichen Einordnung dieser hämorrhagischen Diathese zur Hämophilie bzw. den vaskulär bedingten Blutungsübeln. Mit den Befunden der oben angeführten Autoren, wie auch denen von JÜRGENS und BELLER stimmen die Werte des beschriebenen Patienten überein in der stark verlängerten Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit, der stark verlängerten Heparintoleranzzeit und verlängerten Rekalzifizierungszeit, der gestörten Retraktion und der Verminderung einzelner plasmatischer Faktoren, besonders des Faktors VIII. Gerade wegen dieses Befundes, der positiven Gefäßphänomene und den zum Teil morphologisch etwas großen Plättchen ist dieses vielfältige Krankheitsbild bei dem Patienten neben dem klinischen Befund auch gerinnungsphysiologisch anzunehmen.

Bei der Thrombasthenie Glanzmann/Naegeli mit ebenfalls normaler Plättchenzahl, aber gestörter Plättchenfunktion liegt nach SCHÄFER, LANDBECK und FISCHER ein isolierter angeborener Defekt der Retraktionsaktivität mit Störung der Aggregationsfähigkeit der Plättchen vor. GROSS und Mitarbeiter fanden die Ursache dafür in Fermentanomalien der Glykolyse und verminderten Gehalt der Thrombozyten an energiereichen Phosphaten. Für eine Thrombasthenie sprechen nach den oben angeführten Autoren und JÜRGENS und BELLER die anfangs verlängerte Blutungszeit, welche nach GLANZMANN normal sein soll, die

gestörte Retraktion und der normale Befund besonders der Gerinnungszeit, der Heparintoleranzzeit (bzw. kaum verlängert), des Prothrombinverbrauchs, des Faktors VIII und Plättchenfaktors 3. Die Gefäßphänomene werden ebenfalls als normal bis leicht pathologisch angegeben. Eine Differenzierung des klinischen Bildes ist bei den Thrombopathien kaum möglich, doch standen bei dieser Thrombasthenie Schleimhautblutungen (ebenso JÜRGENS und BELLER), vor allem Epistaxis und Zahnfleischblutung, stark im Vordergrund.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit soll ein zusammenfassender Überblick der etwa vorkommenden nicht infektiös bedingten hämorrhagischen Diathesen in einem Zeitraum von rund 10 Jahren gegeben werden. Dieser zeigt die Häufigkeit einzelner angeborener und erworbener Krankheitsbilder und die nicht seltene Schwierigkeit einer Zuordnung selbst nach jahrelanger Beobachtung.

Besonders bei den Vasopathien und den thrombozytären Störungen wurde gezeigt, wie notwendig auch hier die Erhebung der Einzelfaktoren ist, da häufig kombinierte Defekte im Blutstillungs- und Gerinnungssystem vorhanden sind und erst dadurch das Zustandekommen von Blutungen zu erklären ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Achenbach, W.: Neuere Möglichkeiten zur Differenzierung der hämorrhagischen Diathesen. Münch. med. Wschr. 96: 1271 (1954)

2. Achenbach, W.: Symposion über Fragen der Blutgerinnung in Essen 11.5.1957

3. Achenbach, W.: Plastmatisch bedingte Störungen der Blutgerinnung. Die Medizinische: 1345 - 1349, 1406 - 1412 und 1536 - 1539 (1959)

4. Achenbach, W.: Angiohämophilie. Ergebn. inn. Med. und Kinderhk. 14: 68 - 118 (1960)

5. Achenbach, W.: Blut und Blutkrankheiten. Münch. med. Wschr. 104: 566 - 570 (1962)

6. Baar, H.S.; S. Baar, K.B. Rogers and E. Stransky: Disorders of Blood and Blood-Froming Organs in Childhood. Basel, S. Karger (1963)

7. Begemann, H. und H.G. Harwerth: Praktische Hämatologie. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1961)

8. Beller, F.K.: Thrombopathie Willebrand-Jürgens oder Angiohämophilie? Die Medizinische: 601 - 605 (1958)

9. Bitter, K.; L. Goedeke, G. Landbeck und W. Lenz: Die Vererbung der Hämophilie A. Der Internist 4: 397 - 400 (1963)

10. Bommer, W.; W. Künzer und H. Schröer: Kongenitale Afibrinogenämie. Ann. paediat. 200: 46 - 59 und 180 - 233 (1963)

11. Braunsteiner, H.; F. Pakesch und S. Sailer: Über morphol. Veränderungen an den Thrombozyten durch Fermenthemmer und ihren Zusammenhang mit der Thrombasthenie. Acta haemat. 24 : 311 - 318 (1960)

12. Braunsteiner, H. und M.J. Larrieu: Thrombasthenie und Thrombopathie. in: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5 München, Urban & Schwarzenberg (1964)

13. Broicher, H.; H. Egli, K. Kesseler und G. Oberhoffer: Über die Bedeutung gerinnungsphysiologischer Untersuchungen bei akuten und chronischen Lebererkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. 205: 292 - 309 (1958)

14. Catel, W.: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern und Jugendlichen Bd. I. Stuttgart, G Thieme Verlag (1961)

15. Chapelle, A.; E. Ikkala and H.R. Nevanlinna: Haemophilia A in a girl. The Lancet II: 578 - 580 (1961)

16. Dahm, A. : Kongenitaler Prothrombin-, Faktor V-, Faktor VII-, Stuart-Prower-Faktor- und PTA-Mangel
Inaug. Diss. Universitätskinderklinik Würzburg 17 - 20 (1962)

17. Deutsch, E.: Die Hämophilie-ähnlichen hämorrhagischen Diathesen. Erg. d. inn. Med. u. Kinderhk. Neue Folge 5: 553 - 641 (1954)

18. Deutsch, E.: Die Hemmkörperhämophilie. In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München Urban & Schwarzenberg (1964)

19. Egli, H. : Zur Physiologie der Blutgerinnung. Dtsch. med. Wschr. 84: 2290 - 2294 (1959)

20. Egli, H. und W. Schneider: Untersuchungen über den Faktor IX. Thromb. Diath. Haem. Vol. VII : 523 - 537 (1962)

21. Fanconi, G. und A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie. Basel, B. Schwabe & Co (1961)

22. Fisher, R.H. and F. Yates: Statistical tables for biological, agricultural and medical research. Edinburgh, Oliver and Boyd LTD (1953)

23. Forell, M.M. und F. Koller: Die Beurteilung der Leberfunktion durch die Bestimmung von Faktor V, Faktor VII und Prothrombin. Wirkung von Synkavit und Vitamin K_1. Münch. med. Wschr. 95: 433 - 437 (1953)

24. Freeman, G. and J.S. Hyde: Roles of Prothrombin Activity, Heparin Protamine Titer and Platelet Concentration in Bleeding of Leukemia. Blood 7: 311 - 325 (1952)

25. Glanzmann, E.: Einführung in die Kinderheilkunde. Wien, Springer Verlag (1949)

26. Gross, R.; L. Illig und E. Macher: Kombinierte Untersuchungen hämorrhagischer Diathesen. Thromb. Diath. haem 1 : 55 - 75 und 234 - 256 (1957)

27. Gross, R. und E. Mammen: Zur Problematik und Differentialdiagnose der weiblichen Hämophilie. Die Medizinische: 680 - 685 (1957)

28. Gross, R. und E. Mammen: Über Pseudohämophilie, Angiohämophilie, v. Willebrand-Jürgenssche Krankheit und verwandte hämorrhagische Diathesen. Klin. Wschr. 36 : 112 - 118 (1958)

29. Gross, R.: Hämorrhagische Diathesen. Klinik der Gegenwart IX: 161 (1959)

30. Gross, R. und Mitarbeiter: Über die Natur der Thrombastenie. Klin. Wschr. 38: 193 - 206 (1960)

31. Gross, R.: Blutungsbereitschaft auf immunologischer Basis. Die ärztliche Fortbildung 16: 109 - 114 (1966)

32. Hansen, H.G.: Blutgerinnung und Gerinnungsfaktoren. Archiv f. Kinderhk. 148 : 209 - 218 (1954)

33. Haupt, H.; M. Beseke und H.v. Zimmermann: Differenzierung von Blutungsübeln der Neugeburtsperiode. Klin. Wschr.: 220 - 227 (1959)

34. Haupt, H.: Untersuchungen über die Ursachen der Blutungskrankheiten des Neugeborenen. Münchner med. Wschr. 104: 2030 - 2038 (1962)

35. Haupt, H.: Untersuchungen über den Einfluß perinataler Störungen auf das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. 89: 180 - 200 (1964)

36. Haupt, H.: Über das Hämorrhagische Syndrom des Neugeborenen und seine Behandlung. pädiat. prax. 3: 509 - 516 (1964)

37. Haupt, H.: Gerinnungsuntersuchungen als funktionsdiagnostische Hilfsmittel bei kindlichen Lebererkrankungen. Monatsschrift f. Kinderhk. 113: 243 - 244 (1965)

38. Haupt, H.: Faktor X-Verminderung bei Thrombopenien im Kindesalter. Helvetia Paediat. 20: 40 - 47 (1965)

39. Haupt, H. und J. Ströder: Häufige posthepatitische Hepatopathie bei Kindern. Der Landarzt 41: 49 - 51 (1965)

40. Haupt, H. und J. Ströder: Gerinnungsfaktorenbestimmungen zur Leberfunktionsdiagnostik bei Hepatopathien infektiöser und nichtinfektiöser Genese im Kindesalter. Monatszeitschrift für Kinderheilk. 114: 25 - 33 (1966)

41. Hellem, A. and P. A. Owren: The Mechanism of the Hemostatic Function of Blood Platelets. Acta haemat. 31: 230 - 238 (1964)

42. Hill, J.M. and R.J. Speer: Combined Hemophilia and PTC-Deficiency. Blood X: 357 - 361 (1955)

43. Hosemann, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1949)

44. Jürgens, J.: Leberdiagnostik mit der Blutgerinnungsanalyse. Die Medizinische: 857 - 863 (1958)

45. Jürgens, J. und F. K. Beller: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1959)

46. Keller, W. und A. Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1961)

47. Klesper, R. und W. Achenbach: Über eine neue Familie mit Angiohämophilie A. Thromb. Diath. haem. 1: 223 - 233 (1957)

48. Koller, F.: Weitere Erfahrungen mit Vitamin K. Der Vitamin - K - Test, eine Leberfunktionsprüfung. Helv. Med. Acta 7: 651 (1940/41)

49. Koller, F.: Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik. Arch. exp. Path. Pharmakol. 222 : 89 (1954)

50. Koller, F.: Klinik und Therapie der plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen in Hämorrhagische Diathesen. R. Jürgens und E. Deutsch. Springer Wien (1955)

51. Koller, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der physiologischen Analysen. Berlin, Springer Verlag (1955)

52. Künzer, W.; J. Ströder und J. Hoffmann: Zur Blutgerinnung bei Leukosen. Z. f. Kinderheilk. 81 : 431 - 441 (1958)

53. Künzer, W.: Blutgerinnung, Thrombozyten und Blutgefäße. In: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Berlin, Springer Verlag (1959)

54. Künzer, W. und J. Ströder: Der Stuart-Prower-Faktor bei Unreifgeborenen. Ann. paediat. 195 : 137 - 144 (1960)

55. Künzer, W.: Zum Krankheitsbild der Purpura necrotica. Kinderärztl. Praxis 28: 1 - 4 (1960)

56. Künzer, W. und B. Kämmerer: Zur Erstmanifestation der Hämophilie im Kindesalter. Münchner med. Wschr. 104: 2381 - 2384 (1962)

57. Künzer, W. und K. Biesmann: Beitrag zur Purpura pigmentosa progressiva. Helvetia Paediatrica Acta 18: 539 - 543 (1963)

58. Künzer, W.: Besonderheiten der hämorrhagischen Diathesen beim Kind. In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München, Urban & Schwarzenberg (1964)

59. Lüscher, E.F.: Die physiologische Bedeutung der Thrombozyten. Schweiz. med. Wschr. 86: 345 - 351 (1956)

60. Marbet, R.; R. Strässle und A. Winterstein: Einführung in die Blutgerinnungslehre. Die Medizinische: 21 - 24 (1955)

61. Marbet, R. und A. Winterstein: Sonderhefte der Deutschen Hoffmann-La Roche, Werkszeitung

62. Martini, P.: Methodenlehre der Therapeutisch — Klinischen Forschung. Berlin, Springer Verlag (1953)

63. Müller-Seifert: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. München, Verlag von J.F. Bergmann (1962)

64. Nelson, W.E.: Textbook of Pediatrics Philadelphia. W.B. Saunders Company (1964)

65. Nicola, de: Leber und Blutgerinnung. Acta hepatosplenologia 7 : 86 (1960)

66. Nicola, de: Krankheiten durch Störungen des Prothrombins und der Faktoren des "Extrinsicsystems" (F.V, VII und X). In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München, Urban & Schwarzenberg (1964)

67. Nilsson, J.M.; S. Bergmann, J. Reitaln und J. Waldenström: Haemophilia A in a "girl" with male sex-chromatin pattern. The Lancet Sept. 5: 264 - 266 (1959)

68. Opitz, H. und B. de Rudder: Pädiatrie. Berlin, Springer Verlag (1957)

69. Owren, P.A.: Gerinnungsstörungen mit hämorrhagischer Diathese. In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München, Urban & Schwarzenberg (1964)

70. Pavlovsky, A.: Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood 2: 185 (1947)

71. Pavlovsky, A.: Hämophilie. In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München, Urban & Schwarzenberg (1964)

72. Roskam, J.: Vaskuläre hämorrhagische Diathesen. In: Handbuch der gesamten Hämatologie Bd. 5. München, Urban & Schwarzenberg (1964)

73. Schäfer, K.H.; G. Landbeck und K. Fischer: Thrombocytär bedingte hämorrhagische Diathesen. Monatszeitschrift für Kinderheilkunde 112: 132 - 138 (1964)

74. Schoen, R. und W. Tischendorf: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Stuttgart, G. Thieme Verlag (1950)

75. Ströder, J. und W. Künzer: Gerinnungsstudien bei infektiös-kranken Kindern. Klin. Wschr. 33: 909 - 910 (1955)

76. Ströder, J. und W. Künzer: Gerinnungsstudien bei Kindern. Mitt. I. Untersuchungen zur Thromboplastinbildung im Nabelschnurblut. Ann. Paediat. 188: 147 - 152 (1957)

77. Ströder, J. und W. Künzer: Gerinnungsstudien bei Kindern. Mitt. XIII. Antithrombin II und Antithrombin III bei Unreifgeborenen. Ann. Paediat. 196: 342 - 349 (1961)

78. Ströder, J.; H. Haupt und E. Hiltner: Zur Funktionsdiagnostik der Hepatitis epidemica im Kindesalter. Ann. Paediat. 202: 309 - 320 und 429 - 452 (1964)

79. Vest, M. und W. Meyer: Faktorennormalwerte während der Säuglingszeit. Ann. Paediat. 189: 282 (1957)

80. Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology. Philadelphia, Sea & Febiger (1957)

81. Witte, S. und P. Dirnberger: Über den Bildungsort der gerinnungsspezifischen Plasmaproteine. Klin. Wschr. 31: 936 - 939 (1953)

82. Witte, S.: Die Bedeutung der Blutgerinnungsfaktoren für die Funktionsdiagnostik der Leber. Internist 1: 255 - 262 (1960)

Herrn Privatdozent Dr. H. Haupt darf ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für seinen stets gern gewährten Rat bei der Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Dem Direktor der Universitäts-Kinderklinik, Herrn Professor Dr. J. Ströder, danke ich für die Überlassung der Krankengeschichten und die Übernahme des Korreferates.

LEBENSLAUF

Am 6.1.1938 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrates Dr. Wilhelm Kraus und seiner Ehefrau Rosi Kraus, geb. Heim, in Weiden, Opf. geboren. Im Jahre 1943 zogen meine Eltern nach Miltenberg/M, wo ich von 1944 bis 1949 die Volksschule und anschließend die Oberrealschule besuchte. Im Jahre 1956 wurde mein Vater als Amtsgerichtsdirektor nach Bamberg versetzt. Dort bestand ich im Jahre 1959 das Abitur. Im Herbst des gleichen Jahres wurde ich für ein Jahr zur Bundeswehr eingezogen. Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1960/61 in Erlangen, dort bestand ich nach dem Wintersemester 1962/63 die ärztliche Vorprüfung. Vom Sommersemester 1964 an studierte ich an der Universität Würzburg. Im Januar 1967 bestand ich hier das ärztliche Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Rainer Kraus

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143